

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**TRASPLANTE HEPÁTICO E INFECCIÓN POR
VIRUS DE LA HEPATITIS B. ANÁLISIS DE 20
AÑOS DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE
HEPÁTICO EN EL HOSPITAL PUERTA DE
HIERRO DE MADRID**

TESIS DOCTORAL
PEDRO DURÁN DEL CAMPO
MADRID, 2010

PEDRO DURÁN DEL CAMPO

TÍTULO: TRASPLANTE HEPÁTICO E INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B.
ANÁLISIS DE 20 AÑOS DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN
EL HOSPITAL PUERTA DE HIERRO DE MADRID.

DIRECTOR: **Prof. Dr. VALENTÍN CUERVAS-MONS MARTÍNEZ**, CATEDRÁTICO DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID,
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y JEFE DE LA UNIDAD DE
TRASPLANTE HEPÁTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO
DE MADRID.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

2010

En memoria del doctor Ángel Durán Corsanego, mi padre.

Agradecimientos

Redactar los agradecimientos significa que se ha terminado de escribir la tesis, un trabajo que comenzó hace más de dos años. Han sido horas, días, meses, de recopilación de datos, de borradores, de correcciones repetidas. Su conclusión parece, pues, cerrar una etapa, muy importante sin duda. Y como en todo fin de etapa, se echa la vista atrás y vienen a la mente todos aquellos que con su apoyo, su enseñanza o su amistad han hecho posible que yo, ahora, esté redactando estos agradecimientos que culminan la escritura de mi tesis doctoral. Es imposible recordarlos a todos y no cometer omisiones, a todos no obstante va mi agradecimiento.

En primer lugar, a mi padre. Su amor a la Medicina encendió mi vocación. Siempre tendré presente su integridad, su bondad, su capacidad de trabajo. Lo que haya en mí de esas virtudes se debe en gran parte a su ejemplo. También la motivación para iniciar la tesis, que él realizó “casi sin esfuerzo”, según decía.

Y junto a él, mi madre, a quien debo también mucho de lo bueno que pueda encontrarse en mí. Han sido su fe y su confianza las que me han impulsado en tantos momentos de dudas y titubeos.

Isabel, mi mujer. Mis agradecimientos no pueden caber en estas pocas líneas, su ánimo, su paciencia, su esfuerzo por leer la tesis, son sólo mínimas muestras de lo que ella significa para mí.

Cómo no dedicarla también a mis hermanos, en especial Belén y Jaime; porque han sido los que más han tenido que soportarme todo este tiempo, cuando ni yo mismo me aguantaba.

Desde que comencé mi residencia en Puerta de Hierro he contado con el apoyo y la enseñanza de muchos adjuntos y compañeros. Pero puedo decir que he disfrutado del ejemplo de dos maestros en el sentido más clásico. El Dr. Miguel Yebra y el Prof. Valentín Cuervas-Mons. Su entrega a la Medicina, su sabiduría y sus cualidades personales son ejemplos que me acompañarán a lo largo de mi vida como médico. El Prof. Valentín Cuervas-Mons ha sido además el director de la presente tesis, sin su impulso ésta quizá no habría nacido aún, sin su insistencia apenas habría comenzado a andar, sin su disponibilidad y sus sugerencias no la habría concluido.

Debo también agradecer a los adjuntos de Medicina Interna I, donde me formé, al Dr Juan Antonio Vargas, al Dr Diego, a Mercedes Villarreal, y los residentes mayores, a Pablo Tutor, Susana Mellor; porque han sido ellos los que me han iniciado en la Medicina y de los que tanto he aprendido (y tanto me falta por aprender). También al equipo de Trasplante

Hepático, al Prof Víctor Sánchez-Turrión, al Dr Manolo Jiménez, a Eduardo Rubio y al resto de sus componentes. Durante dos años me he formado y he trabajado con ellos, y han sido dos años magníficos.

Quedan dos compañeras, también residentes mayores cuando llegué, también componentes del equipo de Trasplante Hepático. Pero es necesaria una mención aparte. Porque a Ana Noblejas y Lina Baños debo agradecerles mucho más. He disfrutado de su amistad y de su complicidad, de sus enseñanzas y sus ánimos, han sabido aguantarme en mis malos momentos y hemos reído en los buenos. Han sido mis predecesoras en la tesis. Gracias por todo.

La parte de estadística, que tan compleja me resulta, no hubiera podido realizarse sin la ayuda y la paciencia de Isabel Millán. Y la virología, sin las enseñanzas de la Dra. Francisca Portero.

Por supuesto, hay muchos compañeros a los que no he citado. Adjuntos, residentes, enfermeras con los que he compartido situaciones duras o felices a lo largo de estos años. Mi agradecimiento, por supuesto, se extiende a todos. Espero seguir compartiendo con ellos esta profesión tan bella, tan exigente, tan emocionante.

Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADNccc: ADN circular cerrado covalentemente

ADV: Adefovir

AgHBc: Antígeno core del virus de la hepatitis B

AgHBe: Antígeno e del virus de la hepatitis B

AgHBs: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

ALT: Alaminotransferasa

Anti-CD25: Anticuerpos monoclonales contra el receptor de interleukina 2

AntiHBc: Anticuerpo contra el antígeno core del virus de la hepatitis B

AntiHBe: Anticuerpo contra el antígeno e del virus de la hepatitis B

AntiHBs: Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

CBP: Cirrosis biliar primaria

CEs: Corticoesteroides

CyA: Ciclosporina A

ETV: Entecavir

FTC: Emtricitabina

GGHI: Gammaglobulina hiperinmune frente a virus de la hepatitis B

HCC: Hepatocarcinoma

IFN: Interferón

IHAG: Insuficiencia hepática aguda grave

i.m.: Intramuscular

i.v.: Intravenoso

LAM: Lamivudina

LdT: Telbivudina

MELD: Model for End-stage Liver Disease

OKT-3: Anticuerpo monoclonal frente al receptor CD3 de los linfocitos

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

TAC: Tacrolimus

TDF: Tenofovir

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VHD: Virus de la hepatitis D

v.o.: Vía oral

Índice

INTRODUCCIÓN	1
1. El virus de la hepatitis B	1
1.1. Epidemiología	1
1.2. Estructura y ciclo replicativo del VHB	2
1.3. Historia natural de la infección por VHB	4
1.4. Tratamiento de la infección por VHB	6
1.4.1. Indicaciones de tratamiento	6
1.4.2. Fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica VHB	7
2. Trasplante hepático	10
2.1. Estado actual del trasplante hepático	10
3. Trasplante hepático por VHB	16
3.1. Trasplante hepático por VHB. Frecuencia y resultados	16
3.2. Tratamiento de la cirrosis por VHB en lista de espera para trasplante	18
3.3. Reinfección del injerto por el VHB	19
3.3.1. Factores de riesgo y evolución de la reinfección	19
3.3.2. Profilaxis de la reinfección por VHB	21
3.3.2.1. Gammaglobulina hiperinmune frente a VHB	21
3.3.2.2. Profilaxis con Lamivudina en monoterapia	23
3.3.2.3. Profilaxis combinada con gammaglobulina hiperinmune y lamivudina	25
3.3.2.4. Estrategias para retirar la profilaxis	27
3.3.2.5. Vacunación	28
3.4. Trasplante hepático con donante anti-core positivo	31
3.5. Tratamiento de la reinfección por VHB	34
OBJETIVOS	35
PACIENTES Y MÉTODOS	36
1. Población estudiada	36
1.1. Diseño del estudio	36
1.2. Población	36
1.3. Variables previas al trasplante	36
1.4. Inmunosupresión y rechazo	37
1.5. Estudio serológico y virológico	37
1.6. Pautas de profilaxis utilizadas en nuestro centro	39
1.7. Vacunación	39
1.8. Recidiva de la infección por VHB e infección por VHB de novo	40
1.9. Seguimiento	41
2. Estudio estadístico	41

RESULTADOS	42
1. Pacientes trasplantados por VHB	42
1.1. Características generales de los pacientes	42
1.2. Estado del VHB pretrasplante	44
1.3. Pautas inmunosupresoras utilizadas	45
1.4. Profilaxis con GGHI +/- análogos de núcleos(t)ido y recidiva de la infección	46
1.4.1. Eficacia de la profilaxis con GGHI, utilizando distintas dosis, en la prevención de la reinfección por VHB después del trasplante	48
1.4.2. Seguridad de la retirada de GGHI en pacientes en los que fue eficaz la profilaxis	50
1.5. Eficacia de la vacunación frente al VHB en pacientes en los que se suspende la profilaxis con GGHI	51
1.6. Seguimiento de los pacientes	54
2. Seguridad de la utilización de donantes antiHBc positivo	57
2.1. Receptor antiHBc positivo	58
2.2. Receptor antiHBc negativo, antiHBs positivo	58
2.3. Receptor antiHBc y antiHBs negativos	58
2.4. Donante antiHBs positivo	59
2.5. Profilaxis en pacientes trasplantados con donante antiHBc positivo	59
3. Evolución de la recidiva y de la infección de novo por VHB postrasplante	60
3.1. Características de la infección por VHB postrasplante	60
3.2. Tratamiento de la infección por VHB postrasplante	62
3.2.1. Tratamiento con interferón	63
3.2.2. Tratamiento con famciclovir	64
3.2.3. Tratamiento con lamivudina	64
3.2.4. Tratamiento con adefovir	66
3.2.5. Tratamiento con otros análogos	66
3.3. Evolución de la infección por VHB postrasplante	67
DISCUSIÓN	69
CONCLUSIONES	83
BIBLIOGRAFÍA	85
ANEXO	
Comunicaciones científicas derivadas del presente trabajo de tesis doctoral	104

Introducción

1. El virus de la hepatitis B

1.1. Epidemiología

El virus de la hepatitis B (VHB) tiene una distribución global. La Organización Mundial de la Salud estima que casi la mitad de la población mundial vive en áreas de alta prevalencia de infección por VHB, 2000 millones de personas tienen evidencia de infección por el VHB, lo que equivale a uno de cada tres habitantes del planeta, y de ellas más de 350 millones tienen hepatitis crónica por VHB¹. Aproximadamente del 15 al 40% de las personas infectadas desarrollarán cirrosis, fallo hepático o hepatocarcinoma (HCC). El VHB es responsable de hasta el 30% de las cirrosis y del 53% de los HCC en el mundo, causando entre 500.000 y 1,2 millones de muertes al año, lo que lo sitúa como la décima causa de muerte a nivel mundial^{1,2} (figura 1). La incidencia de HCC está en aumento, y en la actualidad es el quinto cáncer más frecuente y causante de más de 780.000 muertes anuales².

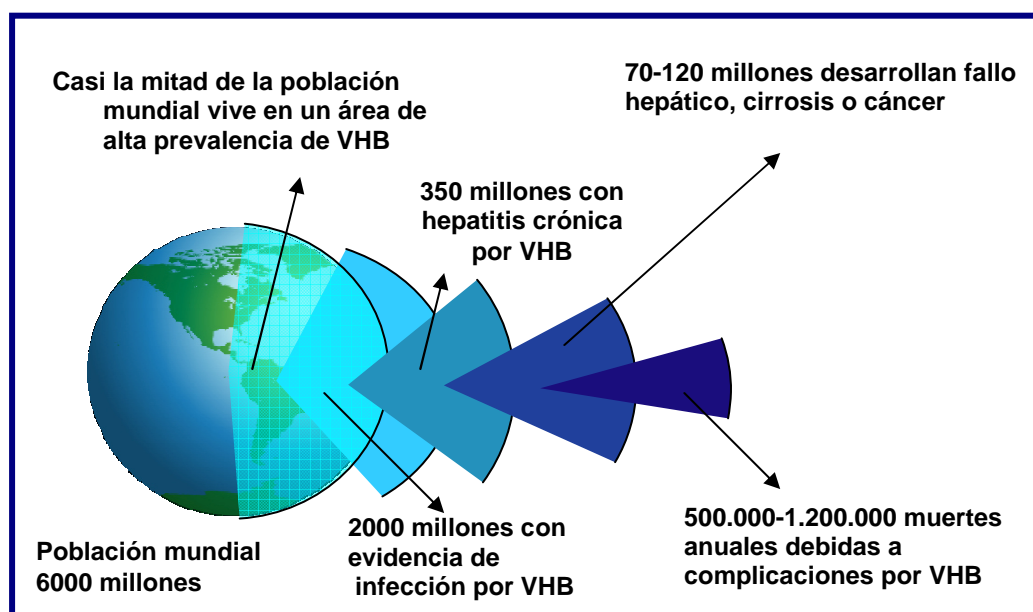


Figura 1: Incidencia y distribución del VHB en el mundo

La prevalencia de la enfermedad por VHB varía mucho de una región geográfica a otra³ (figura 2) y esta variación está relacionada con diferentes patrones de contagio y evolución de la enfermedad. En los países occidentales, la incidencia de infección por VHB está en descenso en los últimos años, en gran parte gracias a la universalización de la vacuna^{1,4,5}. Este descenso también ocurre en España, pues en los últimos años y con la generalización de la vacuna, ha disminuido desde 3 casos declarados por cien mil habitantes en 1997, a 1,9 en el 2004, lo que nos sitúa con los países con un patrón bajo de endemicidad⁶.

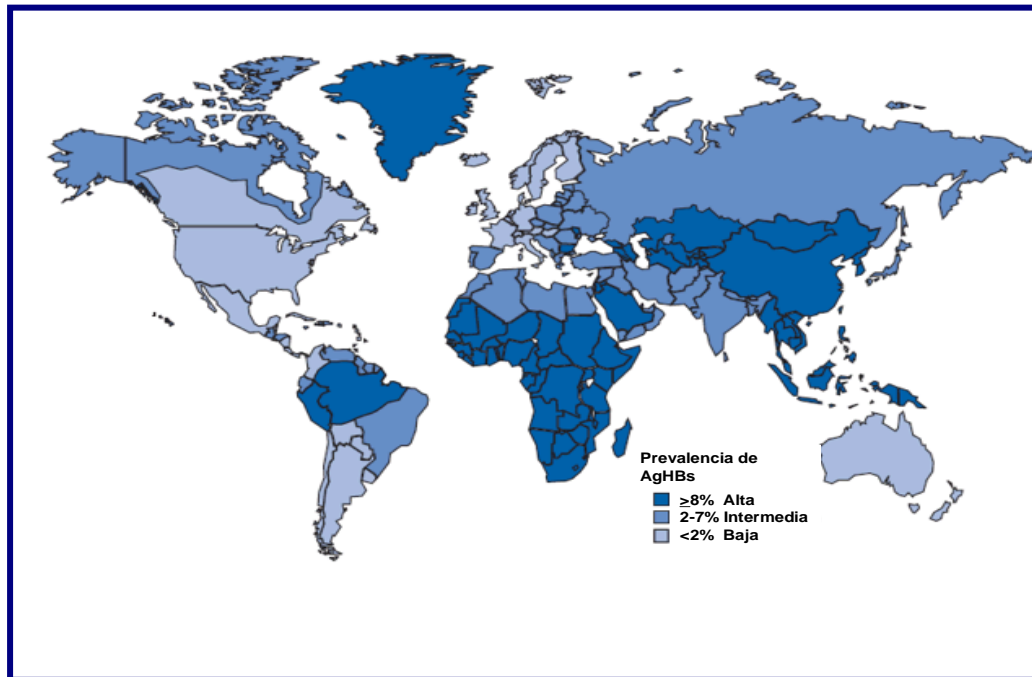


Figura 2: Distribución mundial del VHB (adaptado de Weinbaum³)

1.2 Estructura y ciclo replicativo del VHB

El VHB pertenece a la familia de los hepadnavirus. El virión completo es una partícula de aproximadamente 42 nm de diámetro que está compuesta por una cubierta lipoproteica y una partícula central o core, constituida por una nucleocápside proteica que envuelve el ADN vírico y un complejo polimerasa. El genoma del VHB está formado por una molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble hélice que adopta una forma circular incompleta y que está constituida por 4 secuencias de lectura: pre-S-S, pre-C-C, X y P, que codifican diferentes proteínas. En la región pre-S-S se codifican los 3 antígenos de superficie: S, pre-S1 y pre-S2. La proteína S, la más abundante, es conocida como antígeno de superficie del VHB (AgHBs) ⁷⁻⁹ (figura 3).

El ciclo replicativo del VHB no es directamente citotóxico, lo que concuerda con la observación de que muchos portadores están asintomáticos y con mínimo daño hepático, a pesar de una extensa y continua replicación intrahepática del virus. Por el contrario, la respuesta inmune a los antígenos víricos mostrados por los hepatocitos infectados es la principal determinante del daño hepatocelular⁸. Este ciclo replicativo es similar al de los retrovirus, caracterizado por la síntesis de ADN a partir de ácido ribonucleico (ARN) mediante una transcriptasa inversa. En este proceso, tras la unión del virión del VHB a los receptores de la membrana del hepatocito, el core se libera dentro del citoplasma. Éste alcanza el núcleo, dentro del cual completa la síntesis del ADN vírico hasta convertirse en un ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc). Esta estructura es muy estable, tiene

una vida media muy larga y es muy resistente al tratamiento antiviral. A partir del ADNccc transcribe el ARN vírico, el cual es transportado al citoplasma para transcribir las diversas proteínas que constituyen el VHB⁷⁻¹⁰ (figura 4).

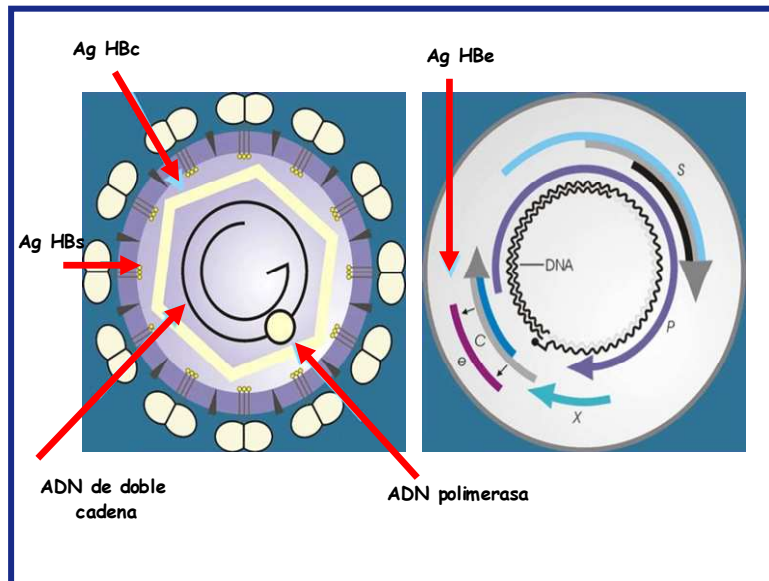


Figura 3: Estructura del VHB

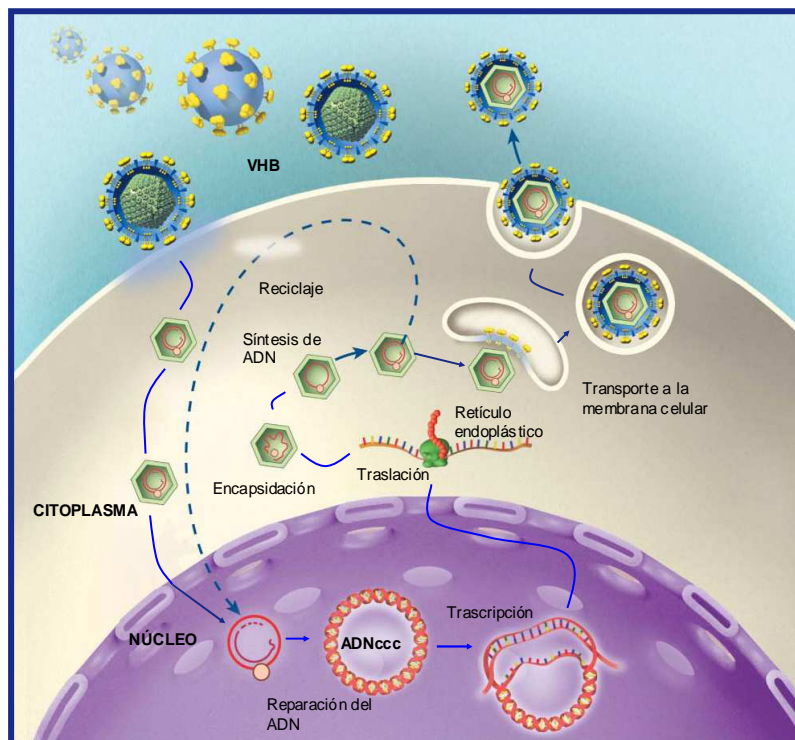


Figura 4: Ciclo celular del VHB (adaptado de Ganem⁷)

1.3 Historia natural de la infección por VHB

El contagio de la infección por VHB sucede por exposición percutánea o de las mucosas a sangre o fluidos infectados. Si bien se aísla AgHBs en prácticamente todos los fluidos del cuerpo, sólo la sangre, el semen y la saliva han demostrado capacidad infectiva. La transmisión vertical sucede durante el período perinatal, pues la placenta es una barrera eficaz que impide el paso de las partículas infectantes durante el embarazo³.

La fase aguda de la infección, tras el contagio, puede expresarse con un amplio espectro de manifestaciones. Así, cuando el contagio sucede en neonatos o niños, como es frecuente en países de alta prevalencia de la infección, en el Sureste Asiático, el curso de la infección aguda es generalmente subclínico y anictérico, aunque es posible la hepatitis fulminante. En contraste, tras el contagio en adultos, desarrolla una hepatitis icterica el 30-35% de los pacientes, con un 0,1-0,5% de progresión fulminante de la misma. Tras la enfermedad aguda, los pacientes pueden conseguir una resolución completa de la enfermedad, con adquisición de niveles protectores de anticuerpo frente al antígeno s del VHB (antiHBs). Los pacientes que no logran una resolución de la enfermedad desarrollan una enfermedad crónica, definida por la persistencia del AgHBs y el ADN detectables en suero más de seis meses tras la infección aguda. La proporción de aquellos que evolucionan a la cronicidad está muy relacionada con la edad en el momento de la adquisición, de forma que en niños con contagio perinatal es mayor del 90%, mientras que en adultos no llega al 1%⁷ (figura 5).

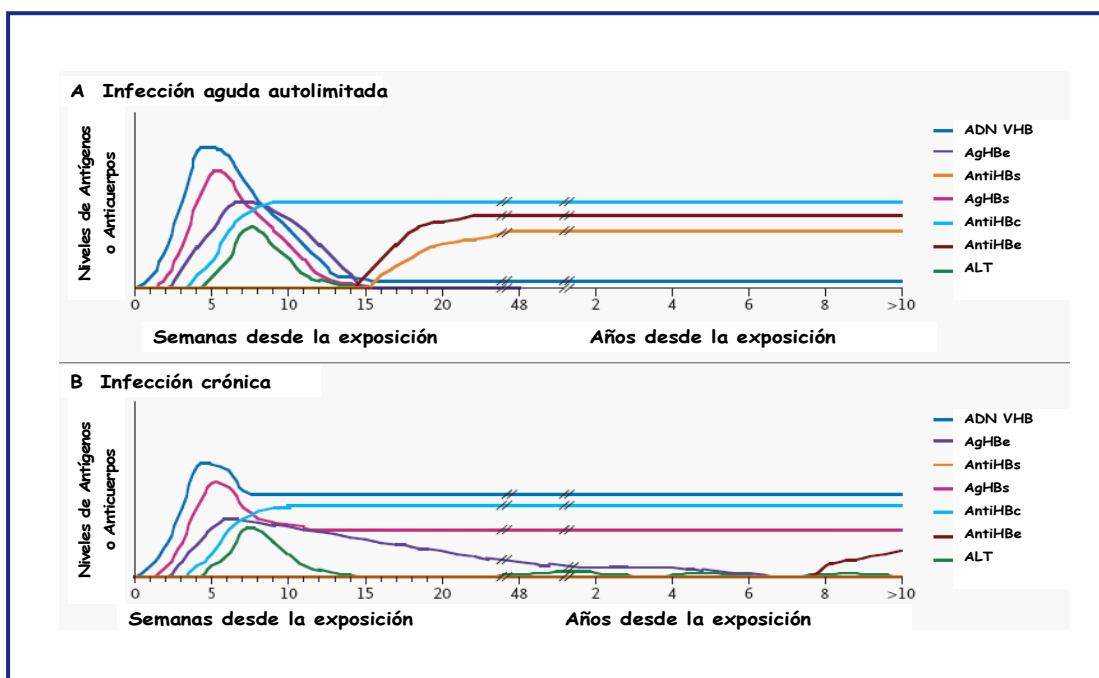


Figura 5: Patrones serológicos de la infección por VHB (adapt. de Ganem⁷)

La aparición del anticuerpo frente al antígeno e del VHB (antiHBe) se continúa de la reducción del ADN del VHB en suero, normalización de los parámetros hepáticos y regresión parcial o total de las lesiones hepáticas. Hasta el 90% de los pacientes aclaran el antígeno e del VHB (AgHBe) tras 10 años de seguimiento. Otros pacientes pueden presentar reactivaciones repetidas de la hepatitis sin llegar a desarrollar pérdida del AgHBe, que pueden expresarse de forma asintomática o llegar a una hepatitis grave o a sintomatología de descompensación de una cirrosis^{11,12}.

En algunos individuos la enfermedad prosigue activa a pesar de la negativización de AgHBe, debido a una mutación en la región precore del genoma del VHB, que impide la síntesis de este antígeno, pero no la replicación viral. Esta hepatitis con AgHBe negativo, frecuente en nuestro medio, tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas¹³.

El estado de portador inactivo del AgHBs presenta niveles normales de alaminotransferasa (ALT) y bajos de ADN, con AgHBs y antiHBe positivos, y con ausencia de datos de hepatitis en la biopsia. Los pacientes en la fase inactiva tienen generalmente un buen pronóstico, sin actividad inflamatoria en el hígado y con una baja probabilidad de desarrollo de HCC¹⁴⁻¹⁶. No obstante, aún es posible la reactivación de la enfermedad, que puede alcanzar el 25% de los pacientes a lo largo del seguimiento^{12,14}.

El aclaramiento del AgHBs sucede en un 1-2% al año de los portadores inactivos en los países occidentales, frente a un 0,05-0,8% en los países en los que contraen la enfermedad en la infancia¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, el ADN del VHB puede persistir detectable hasta en un 13,4% y 3,7% de los individuos al año y diez años, respectivamente, de la conversión¹⁷. El pronóstico de estos pacientes es excelente, salvo en aquellos que ya son cirróticos en el momento de la seroconversión o que están coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC)¹⁸.

El riesgo de aparición de HCC varía entre el 0,02% anual en portadores inactivos, el 0,1% en pacientes con hepatitis crónica y hasta el 2,2% en aquellos con cirrosis compensada¹⁹. Los estudios longitudinales sugieren que el HCC aparece más frecuentemente en pacientes cirróticos que no han presentado aún ninguna descompensación²⁰. Entre los factores que incrementan el riesgo de aparición de HCC el más importante es la replicación viral^{21,22}.

En la figura 6 se resume el espectro clínico y la evolución de la infección por VHB en el paciente adulto.

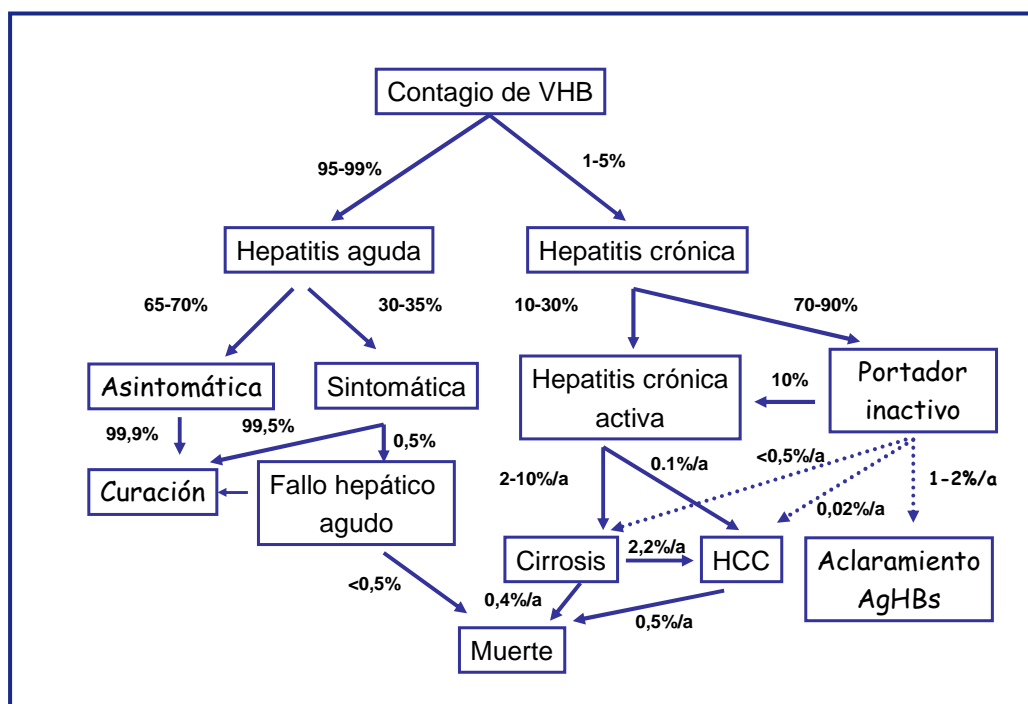


Figura 6: Espectro clínico y evolución de la infección por VHB en el adulto

1.4 Tratamiento de la infección por VHB

Las principales asociaciones internacionales para el estudio de las enfermedades hepáticas han publicado en los últimos años guías clínicas que revisan las definiciones de las distintas variables, las indicaciones y los objetivos del tratamiento, así como los fármacos idóneos en las diferentes situaciones clínicas. La American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) las publicó en 2007 y las ha actualizado en 2009^{23,24}, la European Association for the Study of the Liver (EASL) a principios de 2009²⁵ y la Asian-Pacific Association for the Study of the liver (APASL) en 2008²⁶.

1.4.1. Indicaciones de tratamiento

Las indicaciones para iniciar tratamiento son un tema debatido y sometido a continuas revisiones, pues hay fases en la evolución de la enfermedad en que dicho tratamiento no aportaría beneficios y aumentaría el riesgo de resistencias. Así, tanto en la fase inicial de inmunotolerancia, cuando coexisten niveles elevados de ADN de VHB con ALT normal, como en la fase de portador inactivo, con AgHBs presente pero escasa replicación vírica, hay un consenso general en que el tratamiento no está indicado, pues las probabilidades de seroconversión a antiHBe y antiHBs, respectivamente, son escasas, y mayor el riesgo de generar resistencias²⁷. En cuanto a la infección aguda, el tratamiento no estaría claramente indicado, por que el 95% de los pacientes presentan recuperación espontáneamente y lamivudina (LAM), el antiviral más utilizado, no mejora el pronóstico²⁸.

Las guías americana y europea sí recomiendan el tratamiento en la hepatitis fulminante, pero no por la mejoría del cuadro, que no se produce en los estudios realizados, sino con el objetivo de conseguir cargas virales lo más bajas posibles previo al trasplante hepático^{24,29}.

La indicación para iniciar tratamiento viene así determinada por los valores séricos de ADN del VHB y de ALT y, en casos dudosos, por la biopsia hepática. La tabla 1 resume las indicaciones según las principales guías.

Tabla 1: Resumen de las indicaciones para el tratamiento de la infección crónica por VHB según las diferentes guías internacionales.

EASL ²⁵	2009	Tratar si ADN ≥ 2.000 UI/ml y/o ALT ≥ 2 LSN y la biopsia muestra grado de necroinflamación $\geq A2$ y/o de fibrosis $\geq F2$
AASLD ²⁴	2009	AgHBe (+): Tratar si ADN ≥ 20.000 UI/ml y ALT ≥ 2 LSN Biopsia si ≥ 40 años, ADN ≥ 20.000 UI/ml y ALT < 2 LSN AgHBe (-): Tratar si ADN ≥ 20.000 UI/ml y ALT ≥ 2 LSN Biopsia si ADN ≥ 2.000 UI/ml y ALT 1-2
APASL ²⁶	2008	AgHBe (+): Tratar si ADN ≥ 20.000 UI/ml y ALT ≥ 2 LSN Biopsia si ≥ 40 años, ADN ≥ 20.000 UI/ml y ALT < 2 LSN AgHBe (-): Tratar si ADN ≥ 2.000 UI/ml y ALT ≥ 2 LSN Biopsia si ≥ 40 años ADN ≥ 2.000 UI/ml y ALT < 2 LSN
Todas		Tratar si en biopsia hay evidencia de fibrosis o inflamación moderada/grave
Todas		Cirrosis compensada: Tratar si ADN ≥ 2.000 UI/ml Cirrosis descompensada: Tratar y remitir a una Unidad de trasplantes

LSN= Límite superior de la normalidad

1.4.2. Fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB

En España están disponibles actualmente siete fármacos para el tratamiento de la hepatitis por VHB: Interferón alfa (IFN) convencional y pegilado, que en la práctica ha desplazado al primero, y seis análogos de nucleos(t)idos, agrupados en tres clases: análogos de los nucleósidos (lamivudina (LAM), emtricitabina (FTC), telbivudina (LdT)), análogos de desoxiguanosina (entecavir (ETV)) y análogos de los nucleótidos (adefovir (ADV) y tenofovir (TDF))^{25,30}. La clevudina, un análogo de la pirimidina, aún no está disponible. LAM, ADV, ETV, TDF y LdT están aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB, y la combinación de FTC y TDF en un solo comprimido está aprobada para su uso en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las figuras 7 y 8 muestran los rangos de respuesta de cada uno de estos fármacos, en diferentes ensayos, para la seroconversión de AgHBe, niveles indetectables de ADN y normalización de ALT en pacientes AgHBe positivos y las últimas dos variables en AgHBe negativos^{25,31-42}.

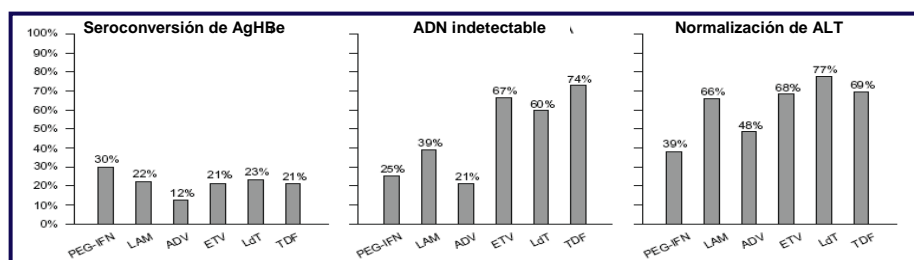


Figura 7: Rangos en pacientes AgHBe positivos, tras un año de tratamiento

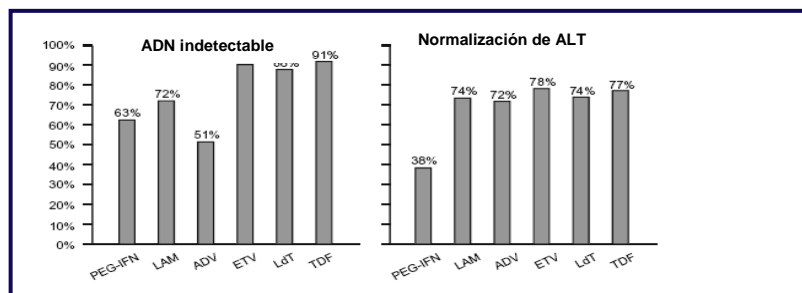


Figura 8: Rangos en pacientes AgHBe negativos, tras un año de tratamiento

Las principales ventajas teóricas del tratamiento con IFN son la ausencia de resistencias y la posibilidad de obtener una respuesta virológica sostenida tras la suspensión del tratamiento, con pérdida del AgHBs. Los principales inconvenientes de este tratamiento son los numerosos efectos secundarios, la necesidad de administración subcutánea y su contraindicación en pacientes con cirrosis descompensada²⁵. Sobre la posible combinación con análogos, la adicción de LAM consigue un mayor descenso de los niveles del ADN al final de tratamiento, pero no de forma sostenida^{38,43}.

Los análogos de nucleós(t)idos son por lo general fármacos seguros y bien tolerados. ETV y TDF son dos potentes inhibidores del VHB, con una alta barrera a la aparición de resistencias^{31,44,45}, por lo que la EASL y la AASLD los recomiendan como opción de primera línea en el tratamiento de la hepatitis por VHB^{24,25}. También Keefe, en las recomendaciones de un panel de expertos de EE.UU. –cuyos criterios para iniciar tratamiento son similares a los de la AASLD–, recomienda ambos análogos como únicos de primera línea⁴⁶. ADV es el menos potente, el más lento en suprimir los niveles de ADN, el que con menos frecuencia induce la seroconversión a antiHBe y el que con más probabilidad sufre fracaso primario del tratamiento⁴⁷. Además, es más caro que TDF, por lo que no lo recomiendan. LdT, a pesar de su potencia antiviral, presenta una baja barrera para la aparición de resistencias, en especial en pacientes con una carga viral inicial muy alta o en aquellos que no han negativizado el ADN tras 24 semanas de tratamiento³⁴. LAM, el primero de los análogos que apareció, presenta una barrera muy baja a la aparición de resistencias, generalmente por mutaciones en la región YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) de la ADN polimerasa⁴⁸, y

actualmente no se considera como opción en el tratamiento inicial de un paciente con hepatitis crónica por VHB. FTC es similar en sus características a LAM. Las guías no recomiendan actualmente el tratamiento combinado de inicio, dada la falta de información que existe al respecto, si bien algunos expertos aconsejan, y la EASL refleja esta opción, el tratamiento con TDF y LAM o FTC en pacientes con alta carga viral inicial o con cirrosis, en los que la aparición de resistencias podría tener importante repercusión clínica². La clevudina, aún no comercializada, parece mostrar una mayor supresión sostenida del ADN meses después de retirado el tratamiento, pero parece ser menos potente que otros antivirales^{49,50}.

La aparición de resistencia es la principal causa de fracaso terapéutico, después del incumplimiento del tratamiento. La figura 9 refleja las tasas de resistencia según el tiempo de tratamiento con los diferentes análogos^{34,48-56}.

Es preciso conocer las resistencias cruzadas de los diferentes análogos cuando se va a modificar el tratamiento^{48,57-60}. Así, si la resistencia es a LAM, LdT o ETV, las guías recomiendan añadir TDF (mejor que ADV, en la guía europea, mientras que la americana no establece distinción entre ambos análogos de nucleótidos). Si es a ADV, además de añadir un fármaco con el que no haya resistencia cruzada, como LAM, ETV o LdT, la EASL recomienda cambiar ADV por TDF, o utilizar FTC/TDF en un comprimido diario. Por el momento no se han descrito resistencias a TDF, el manejo, en todo caso, sería similar al de ADV^{24,25}.

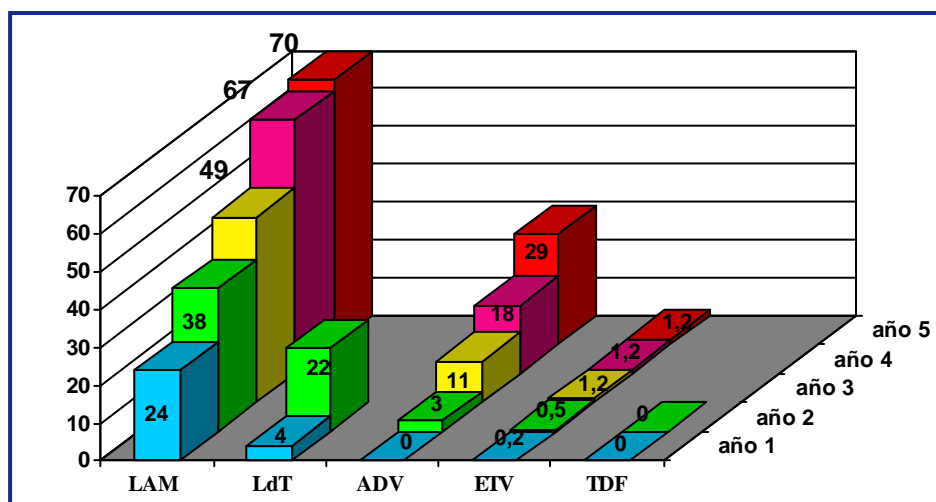


Figura 9: Incidencia acumulada de resistencias a los diferentes análogos

2. Trasplante Hepático

2.1. Estado actual del trasplante hepático

El trasplante ortotópico de hígado consiste en la sustitución, en la misma posición anatómica, de un hígado enfermo por otro sano, con el objetivo de tratar hepatopatías crónicas o fulminantes, o HCC, cuando no existen otras alternativas terapéuticas y cuando la esperanza de vida estimada del paciente al año sea inferior a la prevista con el trasplante.



Figura 10. Imagen de un injerto hepático sano a la izquierda y uno cirrótico a la derecha (por cortesía del Dr. Sánchez Turrión).

El primer trasplante hepático se llevó a cabo en 1963 por el doctor Thomas Starzl en la Universidad de Colorado, si bien la primera supervivencia mayor a un año la logró en 1967 también el Dr Starzl. En España, el primer trasplante hepático lo realizaron los doctores Carlos Margarit y Eduardo Jaurrieta en 1984 en el Hospital de Bellvitge. Dos años después, en marzo de 1986, el Hospital Puerta de Hierro inició su programa de trasplante hepático, siendo el segundo centro más antiguo en trasplante hepático en adultos de nuestro país. Desde entonces y hasta 2007, se han realizado en España casi quince mil trasplantes en los 25 hospitales acreditados, con algo más de un millar de trasplantes anuales los últimos años y una supervivencia al año de 86,9%⁶¹, lo que nos convierte en el país europeo con más trasplantes acumulados y la mayor tasa de trasplantes por millón de habitantes⁶² (figura 11).

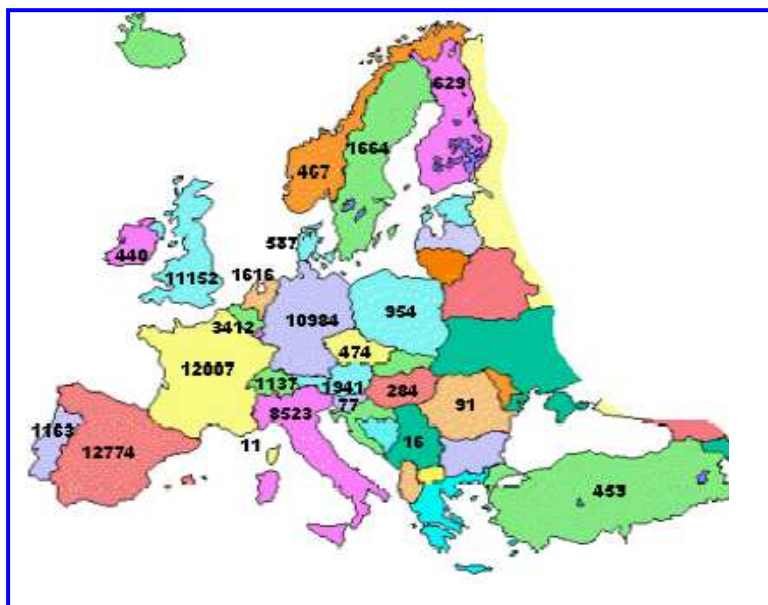


Figura 11. Número de trasplantes hepáticos realizados en Europa⁶²

En España y en Europa, la indicación más frecuente de trasplante es la cirrosis (58,2%), como puede verse en la figura 12, primero por causa enólica (30,6%), seguida por la cirrosis por VHC (25,8%), y después el hepatocarcinoma (HCC) (21,2%). El resto de indicaciones no alcanza cada una el 5% de los trasplante realizados⁶¹.

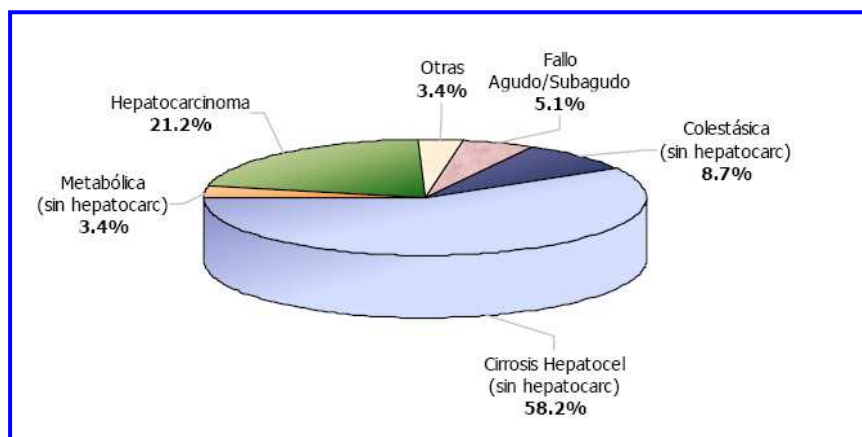


Figura 12: Indicaciones de trasplante hepático en España⁶¹

La supervivencia del paciente trasplantado alcanza en España actualmente el 87% al año, con una supervivencia a los cinco años del 76%, resultados equiparables a los del resto del mundo y mejores a los obtenidos hace sólo cinco o diez años. Estos resultados, además, son similares a corto plazo independientemente de cual sea la indicación del trasplante, si bien tienden, con el paso de los años, a empeorar en el HCC y a ser mejores en las patologías colestásicas y metabólicas⁶¹ (figura 13). Dentro de las cirrosis, la que obtiene mejor supervivencia es la de origen enólico, dado que el daño desaparece si no regresa el

hábito alcohólico, mientras que la supervivencia cuando la causa es la hepatopatía por VHC disminuye por la recurrencia universal de la infección y su impacto en la morbilidad de estos pacientes.

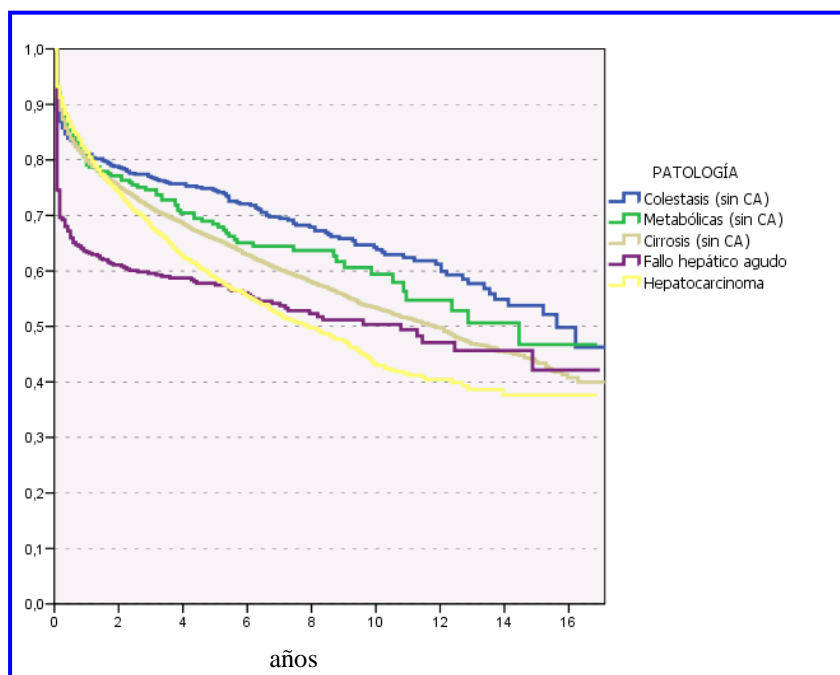


Figura 13: Supervivencia actuarial de los pacientes trasplantados en España según la causa del trasplante⁶¹

Como se comentó previamente, sería candidato a trasplante todo paciente con patología hepática aguda, crónica o tumoral, en el que hayan fracasado los demás tratamientos y cuya esperanza de vida sin el trasplante sea inferior a la esperada si es trasplantado. Con el fin de estimar la evolución de los pacientes con hepatopatía crónica terminal, se han utilizado dos modelos pronósticos: La clasificación de Child-Pugh y el sistema MELD. La primera es ampliamente utilizada desde hace décadas en el estudio y seguimiento de los pacientes con hepatopatía por su simplicidad y facilidad de obtención, a pesar de sus limitaciones: variables elegidas empíricamente y no todas independientes, puntos de corte discutibles, imprecisión en las variables clínicas. Así, más de un tercio de los pacientes en estadio C (puntuación ≥ 10) que están en lista de espera pueden fallecer al cabo de un año, por el contrario, los pacientes en estadio B (puntuación entre 7 y 9) tienen una probabilidad de sobrevivir a los 5 años del 80% y los pacientes en estadio A (puntuación entre 5 y 6) tienen una supervivencia a los 5 años superior al 90% sin trasplante. En función de los datos anteriores, el trasplante estaría indicado en los pacientes con una puntuación de Child-Pugh superior a 7^{63,64}.

El sistema MELD (Model for End-stage Liver Disease) se desarrolló inicialmente para valorar el pronóstico a corto plazo de pacientes sometidos a una derivación portosistémica intrahepática trasyugular⁶⁵. Posteriores estudios demostraron la eficacia de este modelo

para predecir la supervivencia a corto plazo –tres meses- en los pacientes en lista de espera para trasplante y también, aunque menos eficaz, en la supervivencia postrasplante^{66,67}. Deriva del algoritmo $0.957 \log_e (\text{creatinina [mg/dl]}) + 0.378 \log_e (\text{bilirubina [mg/dl]}) + 1.120 \log_e (\text{INR})$, obtenido por estudio multivariante, con valores entre 1 y 40, y hay indicación de trasplante cuando es superior a 15^{63,64}.

El sistema MELD se implantó en EE.UU. en 2002 para priorizar a los pacientes en lista de espera. En España y en otros países de Europa, aunque utilizado de forma generalizada, no ha desplazado totalmente a la escala de Child-Pugh para priorizar a los pacientes. De hecho, hay estudios que no demostraron la superioridad del MELD sobre el Child para predecir el pronóstico y en alguno incluso el Child fue superior⁶³. Además, ambos sistemas no tienen en cuenta múltiples complicaciones clínicas no infrecuentes en la práctica clínica, como es la peritonitis bacteriana espontánea o el síndrome hepatopulmonar, lo que obliga a priorizar a algunos pacientes de forma poco objetivable.

La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es la indicación del 5% de los trasplantes hepáticos en España⁶¹ (figura 12). La etiología más frecuente es la viral, según un estudio publicado en 2007, pero hay que tener en cuenta que en más del 30% de los casos no llegó a conocerse la causa a pesar de un estudio completo⁶⁸ (figura 14). Este dato contrasta con la información de los países anglosajones, en los que la toxicidad por paracetamol es, con mucho, la causa más frecuente de hepatitis fulminante^{69,70}.

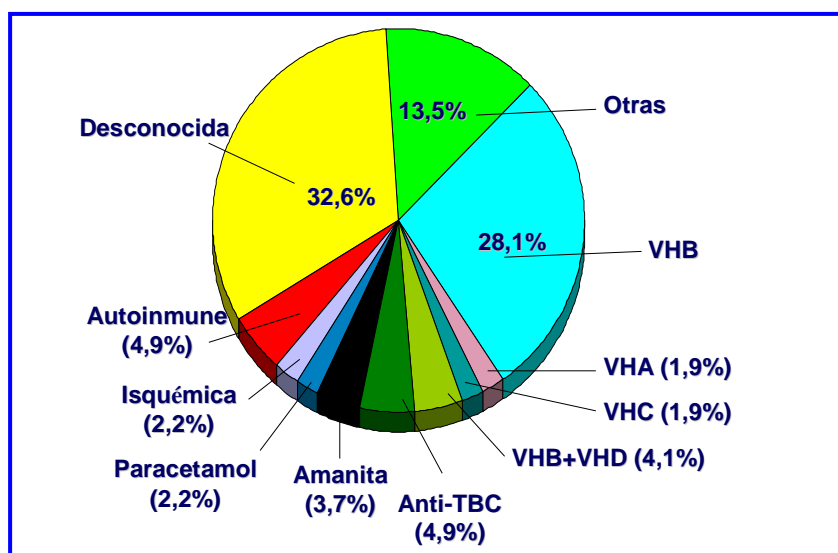


Figura 14: Etiología de las hepatitis agudas en España⁶⁸

En la insuficiencia hepática aguda grave, o fallo hepático fulminante, la complejidad no está tanto en qué paciente priorizar, como en cuál necesitará el trasplante para sobrevivir y cuál podrá remontar la insuficiencia aguda sin precisar trasplante, y por tanto no lo requerirá. En esta indicación también hay publicadas diversas escalas pronósticas, de las

cuales la más ampliamente aceptada es la del Kings College publicada en 1989⁷¹ (tabla 2), en la que diferencia entre las causadas por paracetamol y las otras etiologías. Otras escalas aplicadas son la de Clichy^{72,73} y, en los últimos años, el sistema MELD, que también ha mostrado su capacidad pronóstica en esta situación⁷⁴⁻⁷⁶.

El pronóstico del trasplante en la insuficiencia hepática aguda es equiparable al de otras etiologías, si bien existe un descenso inicial de la supervivencia en el postraplante inmediato, debido a la peor situación clínica con la que llegan estos pacientes al trasplante, que posteriormente se estabiliza dado que por lo general la causa que les llevó al trasplante desaparece con el mismo⁶¹ (figura 13).

Tabla 2: Criterios del Kings Collage de indicación de trasplante en insuficiencia hepática aguda grave⁷¹.

- Intoxicación por paracetamol
 - pH < 7.30 ó
 - Encefalopatía III/IV + INR > 7 + creatinina > 3.4 mg/dL
- Otras indicaciones
 - INR > 7 ó
 - Cualquier combinación de 3 o más de los 3 siguientes
 - Edad < 10 ó > 40 años
 - Etiología: hepatitis no A-no E, hepatitis viral sin agente identificado, hepatitis por halotano, reacción farmacológica idiosincrásica.
 - Ictericia-encefalopatía > 7 días.
 - INR > 3.5
 - Bilirrubina > 17.5 mg/dL

El HCC es la quinta neoplasia más frecuente en el mundo, causando más de 700000 muertes al año, y constituye el 90% de los tumores malignos primarios del hígado². El 95% de los HCC aparecen sobre hígados cirróticos, con una incidencia del 2-8% si la hepatopatía de base es por VHC (la más frecuente en nuestro medio); el 50-70% de estos pacientes fallecerán por el HCC⁷⁷. La incidencia y mortalidad de HCC, además, está aumentando en España y en los países de nuestro entorno, posiblemente por la mejoría en el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis, lo que alarga la vida de los pacientes y aumenta la probabilidad de desarrollar un HCC⁷⁷.

El trasplante hepático es un tratamiento efectivo en los pacientes con HCC, que aumenta la esperanza de vida. Para que esta afirmación sea cierta, es necesario delimitar con la mayor precisión posible qué pacientes son candidatos a trasplante, y así evitar

trasplantar a pacientes que se beneficiarán de una resección hepática por su buen estado funcional y el pequeño tamaño del tumor, pero tampoco trasplantar a los pacientes en los que el número y tamaño de las lesiones haga muy probable una recidiva tumoral. En 1996, Mazzafero, de la universidad de Milán, publicó en el New England Journal of Medicine una serie de 48 pacientes trasplantados por HCC, con una supervivencia a los cuatro años del 75% y 83% libres de recurrencia, siguiendo los conocidos como Criterios de Milán: Un solo nódulo menor de 5 cms, o hasta 3 nódulos ninguno superior a 3 cms⁷⁸. Desde entonces, los criterios de Milán han sido los utilizados por la mayoría de centros trasplantadores para decidir la indicación de trasplante en pacientes con HCC. Han aparecido en estos años un gran número de estudios con nuevos criterios que pretenden alcanzar similares supervivencias, generalmente con márgenes más extensos para intentar beneficiar a esos pacientes que, quedando excluidos por los criterios de Milán, sin embargo sí podrían alcanzar similares supervivencias. Entre estos estudios destacan, por la influencia adquirida, los criterios de San Francisco, publicados por Yao, de la Universidad de San Francisco, en 2001, que extendían las condiciones a un tamaño tumoral hasta 6,5 cms si el tumor es único o hasta 3 nódulos si el mayor no supera los 5 cms y la suma tumoral es menor de 8 cms⁷⁹. Sin embargo, en la actualidad, los Criterios de Milán siguen siendo los más aplicados en todo el mundo.

3. Trasplante Hepático por VHB

3.1. Trasplante hepático por VHB. Frecuencia y resultados

La enfermedad hepática terminal por VHB representa actualmente entre el 5 y el 9% de las indicaciones de trasplante hepático en Europa, incluida España, y Estados Unidos, ya sea como cirrosis avanzada o como insuficiencia hepática aguda grave. Más del 30% de los pacientes trasplantados por cirrosis vírica en Europa tenían hepatitis crónica por VHB (figura 15).

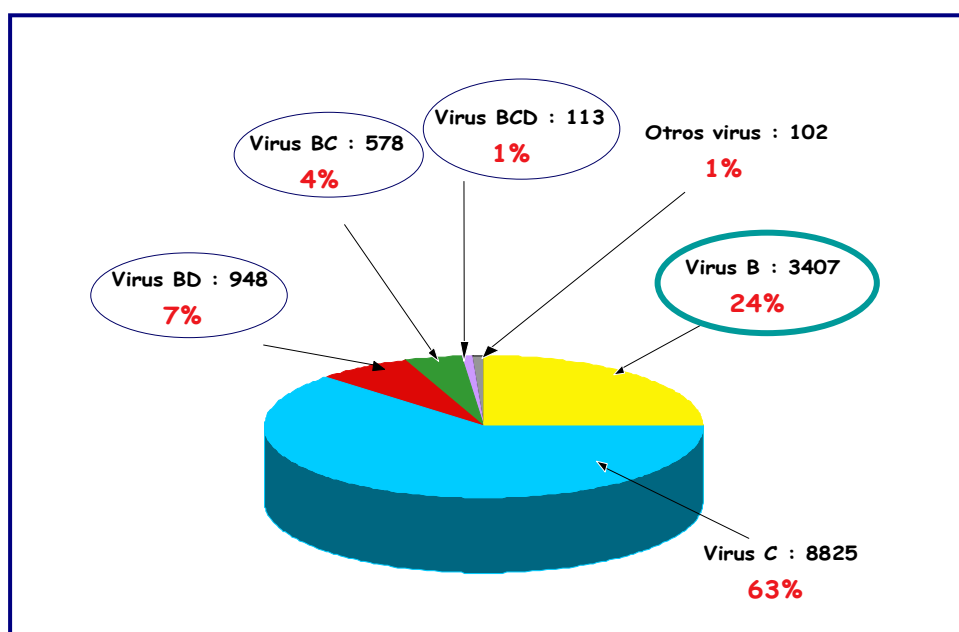


Figura 15: Trasplante en 13973 cirrosis víricas en Europa, entre enero 1988 y diciembre 2005⁶²

En España, en torno a 80 pacientes al año se trasplantan por cirrosis por VHB, un número estable durante la última década (figura 16). Más del 30% de las insuficiencias agudas graves en nuestro medio lo son por VHB, que es la etiología reconocida más frecuente (figura 14) y causa hasta el 32% de los trasplante por hepatitis fulminante, según un estudio realizado entre 1992 y 2000⁶⁸. Por último, el VHB es la principal causa de hepatocarcinoma en el mundo⁷⁷, si bien en Europa, con una prevalencia baja de VHB, la causa de la cirrosis en los pacientes con HCC es con más frecuencia la hepatitis alcohólica y por VHC.

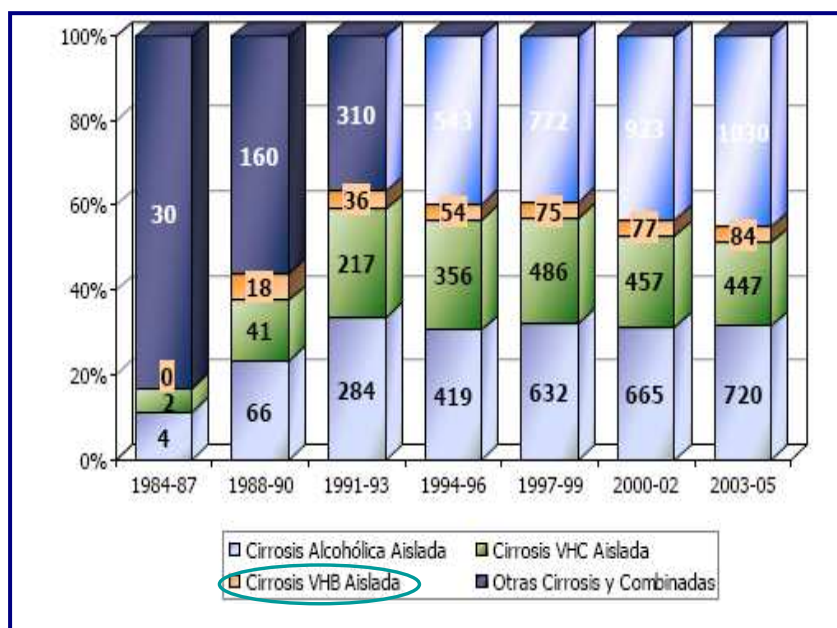


Figura 16: Evolución de la etiología de las cirrosis por fecha de trasplante en España⁶¹

Los criterios de inclusión para la realización de trasplante hepático en pacientes infectados por el VHB son similares a los mencionados previamente para el resto de indicaciones, tanto en el caso de hepatopatía crónica, como en la insuficiencia hepática aguda grave o el HCC. La supervivencia a los 5 años de los pacientes trasplantados por VHB es en la actualidad similar o superior al resto de etiologías^{61,62,80,81}. En un estudio reciente, los resultados del trasplante en 206 pacientes europeos con cirrosis por VHB que recibieron una profilaxis basada en la administración indefinida de gammaglobulina hiperinmune (GGHI) antihepatitis B fueron similares a los de otras indicaciones de trasplante, con una tasa de supervivencia al 1, 5 y 10 años postrasplante de 91%, 81% y 73%, respectivamente⁸². Sin embargo, hace apenas veinte años los resultados eran tan negativos, con supervivencias del 40 al 60% a los 5 años^{83,84}, que llevó a plantear la exclusión de la infección por VHB de los programas de trasplante. El cambio tan importante en los resultados en el trasplante por VHB, más allá de las mejoras en las técnicas quirúrgicas o en los avances en la inmunosupresión, se debe al éxito obtenido contra el que era el gran obstáculo inicial, la recidiva de la infección por VHB en el hígado trasplantado, con una rápida evolución a cirrosis y pérdida del injerto. Primero con GGHI y después con la irrupción de los análogos de nucleos(t)idos, la recidiva viral, inicialmente superior al 80%, ha descendido a cifras inferiores al 10%. Además, disponemos de fármacos para tratarla con éxito en aquellos pacientes en los que la recurrencia de la infección no haya podido evitarse⁸⁵⁻⁸⁸.

3.2. Tratamiento de la cirrosis por VHB en lista de espera para trasplante

La carga viral de VHB previa al trasplante es uno de los principales predictores de recidiva de la infección, de forma que cifras por encima de las 200.000 UI se relacionan con un fracaso del tratamiento profiláctico⁸⁹⁻⁹⁰, hasta el punto de que, durante años, el trasplante estuvo contraindicado para pacientes con altos niveles de viremia. El objetivo del tratamiento antivírico no es únicamente mejorar la función hepática, lo que en ocasiones permite incluso retirar al paciente de la lista de espera para trasplante, sino también intentar negativizar la carga viral en el momento del trasplante y con ello disminuir el riesgo de recidiva⁹¹.

El primer fármaco utilizado fue el interferón, pero la mala tolerancia en los pacientes con hepatopatía avanzada y el riesgo de descompensación desaconsejan su utilización en estos pacientes. La aparición de los análogos de nucleos(t)idos, con su excelente perfil de seguridad y sus buenos resultados, han desplazado al interferón en este grupo de pacientes^{25,27,92}.

El perfil idóneo de un fármaco en esta situación exige, además de su seguridad, un rápido descenso de la carga viral, para mejorar la evolución y la situación al trasplante, y una alta barrera para las resistencias, pues un rebrote de la carga viral podría seguirse de un empeoramiento rápido y grave de la situación clínica del enfermo. Por este motivo las guías más recientes recomiendan en los pacientes con cirrosis descompensada por VHB, e independientemente de su viremia, la utilización de inicio de ETV o de TDF, o bien la asociación desde el inicio del tratamiento de LAM con ADV o TDF^{25,46,93}.

LAM, el primero de los análogos, ha sido ampliamente evaluado en pacientes con cirrosis descompensada⁹⁴⁻⁹⁶. Estos estudios mostraron una mejoría en el estado basal y en la supervivencia de los pacientes tratados con LAM. Sin embargo, otro estudio multicéntrico estadounidense mostró una mortalidad del 21% durante el periodo de observación⁹⁷. En este estudio la mayoría de las muertes, el 78%, sucedieron durante los primeros 6 meses de tratamiento, mientras que la mortalidad fue solo del 12% a los tres años en aquellos que sobrevivieron estos primeros meses. El hecho de que la mejoría de los pacientes sólo aparezca a partir del sexto mes de tratamiento justifica su inicio lo más precoz posible en un paciente con cirrosis descompensada.

Hay que tener presente que la resistencia a LAM, un 25% a los 2 años, no sólo precipita un empeoramiento clínico, sino que aumenta el riesgo de recidiva tras el trasplante si se utiliza este análogo como profilaxis⁹¹. El ADV en pacientes con cirrosis descompensada y resistencia a LAM, consigue la negativización de la viremia al año de tratamiento en el 81%, normalización de ALT en el 76% y mejoría en la escala de Child-Pugh en el 90% de los pacientes⁹⁸. En otro estudio un 21% de los pacientes no trasplantados pudieron ser excluidos de la lista para trasplante por mejoría clínica, sólo hubo un 4% de interrupción por insuficiencia renal y un 2% de resistencias a la semana 144. En este estudio sólo un 65% de

los pacientes negativizaron la viremia en la semana 96⁹⁹, lo que refleja la lentitud de la respuesta a ADV. En estos estudios el ADV se utilizó tanto sustituyendo a LAM como añadiéndolo en tratamiento combinado, si bien las últimas recomendaciones apoyan, en caso de resistencia a LAM, añadir ADV en vez de sustituir un fármaco por el otro¹⁰⁰.

Los estudios realizados con TDF o con ETV que incluyan pacientes con cirrosis descompensada son escasos. Un paciente con resistencia a LAM y respuesta incompleta a ADV fue tratado con TDF con control de la viremia y mejoría clínica¹⁰¹, igualmente, en otro estudio de seis pacientes con similar situación clínica, el TDF se añadió a LAM con negativización de la carga viral en los seis y mejoría de la escala de Child-Pugh en cuatro¹⁰². No hay publicado hasta la fecha ningún estudio sobre la eficacia de ETV en pacientes con cirrosis descompensada, sin embargo, en cirrosis compensada ha demostrado una clara superioridad frente a LAM tanto en regresión de las lesiones histológicas (57-59% frente a 50-53%) como en otros parámetros clínicos y biológicos¹⁰³. La seguridad y buena tolerancia de ETV y TDF en los estudios realizados -y de los que se ha hablado previamente en el tratamiento de la hepatopatía por VHB-, sugiere que su uso en pacientes con cirrosis descompensada no provocará complicaciones y, por el contrario, mejorará tanto la rapidez de la respuesta como la seguridad frente a resistencias, aspectos claves en estos pacientes^{25,46,86,91}.

3.3. Reinfección del injerto por el VHB

3.3.1. Factores de riesgo y evolución de la reinfección

El VHB no desaparece una vez se explanta el hígado afecto, es más, sin profilaxis, la norma es la reinfección del injerto. Esta recurrencia puede explicarse por la existencia de partículas virales circulantes durante o en el postrasplante inmediato o bien por la presencia de partículas del VHB procedentes de fuentes de replicación extrahepática, especialmente en las células mononucleares de sangre periférica^{104,105}, así como en células del páncreas o de la médula ósea. Por otro lado, la utilización de los fármacos inmunosupresores podría potenciar la existencia de una replicación del VHB residual¹⁰⁶.

El factor pronóstico más importante en la recurrencia del VHB en el injerto es el nivel de ADN del VHB previo al trasplante. En este sentido, en un estudio multicéntrico europeo publicado en 1993, que incluyó a 372 pacientes trasplantados por cirrosis hepática por VHB, encontraron unas tasas de recurrencia de la infección a los 3 años del 83% en los pacientes ADN-VHB y AgHBe positivos; del 66% en los pacientes ADN-VHB negativos y AgHBe positivos y del 58% en los pacientes con ADN del VHB y HBeAg negativos. El análisis multivariante demostró que la positividad para el HBeAg y el ADN-VHB fueron factores predictores independientes de la recurrencia de la infección. Por otro lado, presentaron unas tasas de recurrencia menores aquellos pacientes trasplantados por una

hepatitis fulminante por el VHB y en aquellos casos en los que existía una coinfección con el virus de la hepatitis delta (VHD), probablemente debido a que la mayoría de estos pacientes presentan ADN-VHB en valores inferiores, o incluso indetectable, en el momento del trasplante¹⁰⁶⁻¹⁰⁹.

En aquellos pacientes trasplantados por HCC y VHB, existe una correlación estrecha entre la recidiva de ambas patologías, hasta el punto de que diversos estudios han podido establecer una relación entre la profilaxis utilizada frente a la recidiva de VHB y la recurrencia tumoral^{110,111} (figura 17). Así mismo, un estudio turco demostró, no sólo la influencia de la reinfección por VHB en la recurrencia tumoral, si no, a la inversa, la de la reaparición de HCC sobre la recidiva viral¹¹².

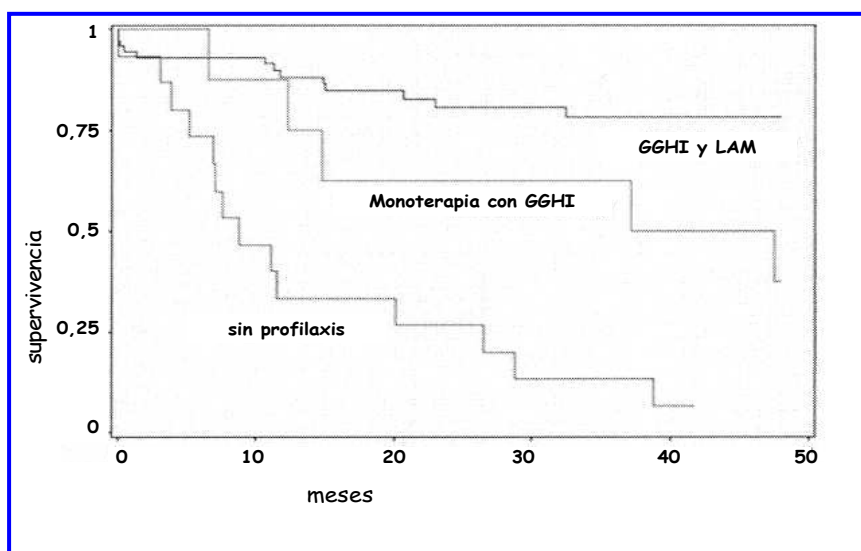


Figura 17: Supervivencia libre de recurrencia de HCC según profilaxis de la reinfección por VHB¹¹¹

La hepatitis B recurrente se caracteriza por tener una evolución más rápida y agresiva que en los pacientes inmunocompetentes. Habitualmente, y después de la reaparición del AgHBs en el suero entre el primero y el sexto mes postrasplante, la mayoría de los pacientes presentan un episodio de hepatitis aguda que suele evolucionar de forma invariable y rápida hacia la cronicidad, de modo que puede reaparecer la cirrosis en el injerto en un periodo de doce meses postrasplante. En un pequeño porcentaje de pacientes, menos del 10%, se describe una forma dramática de presentación clínico-patológica caracterizada por una progresiva colestasis que condiciona una rápida evolución hacia la pérdida del injerto, denominada hepatitis colestásica fibrosante; los pacientes afectados evolucionan rápidamente hacia la insuficiencia hepática, presentando de forma progresiva ictericia, encefalopatía hepática y descenso del tiempo de protrombina, y falleciendo entre 4 y 6 semanas después del inicio del cuadro clínico. La utilización de los nuevos fármacos

antivirales tanto en la profilaxis como en el tratamiento ha condicionado una disminución importante en la incidencia de estas formas agresivas¹⁰⁶.

3.3.2 Profilaxis de la reinfección por VHB

La reinfección del injerto por el VHB alcanza al 80% de los pacientes, con una supervivencia a los dos años del 50% si no se realiza profilaxis; por estos malos resultados, hasta los años noventa del pasado siglo llegó a considerarse una contraindicación para el trasplante. Los avances realizados en los últimos quince años han permitido una tasa de reinfección menor al 10%, con unos resultados similares a los de otras indicaciones. El primer éxito consistió en la administración de gammaglobulina hiperinmune frente al VHB (GGHI), con un descenso de la reinfección hasta el 29%¹¹³; posteriormente la aparición de los análogos de núcleos(t)idos mejoró aún más el pronóstico, primero utilizados en monoterapia y posteriormente combinados con GGHI, lo que es el régimen más extendido en las unidades de trasplante hepático. Actualmente, los retos en el paciente trasplantado por VHB estriban, más que en reducir las tasas de recidiva de la infección, ya muy bajas, en conseguir estrategias profilácticas más costo-efectivas, teniendo en cuenta el coste de la GGHI, especialmente intravenosa, y que no requieran un tratamiento indefinido, así como en evitar las resistencias a los análogos utilizados en el régimen profiláctico¹¹⁴⁻¹¹⁵.

3.3.2.1. Gammaglobulina hiperinmune frente al VHB

La GGHI se comenzó a utilizar en 1974 como inmunización pasiva para prevenir la infección por VHB. A pesar del tiempo transcurrido desde entonces, los mecanismos exactos por los que actúa la GGHI no son aún bien conocidos. Se postula que neutraliza las partículas circulantes de VHB y de AgHBs, o bien bloquea receptores específicos del VHB en hepatocitos no infectados, o también por un efecto de citólisis sobre las células infectadas. La GGHI es por lo general bien tolerada, aunque puede provocar reacciones locales de dolor y prurito y también, excepcionalmente, cuadros sistémicos por hipersensibilidad o intoxicación con mercurio^{109,116,117}.

La primera publicación que mostraba la efectividad de la GGHI para impedir la infección por VHB del órgano trasplantado se remonta a una carta al director publicada en 1978¹¹⁸, pero fue en 1987 cuando el grupo de Hannover evidencia que la administración intravenosa de GGHI durante seis meses postrasplante, manteniendo unos niveles de antiHBs superiores a 100 UI/ml, podía evitar la reinfección del paciente trasplantado^{119,120}. Estos resultados fueron confirmados, primero por el grupo de París, y posteriormente en un estudio multicéntrico europeo de 1993, en los que la administración indefinida de GGHI permitía una reducción hasta el 33% de las reinfecciones, frente al 75% en aquellos que no recibían GGHI o lo hacían sólo por un periodo corto de tiempo¹⁰⁷ (figura 18).

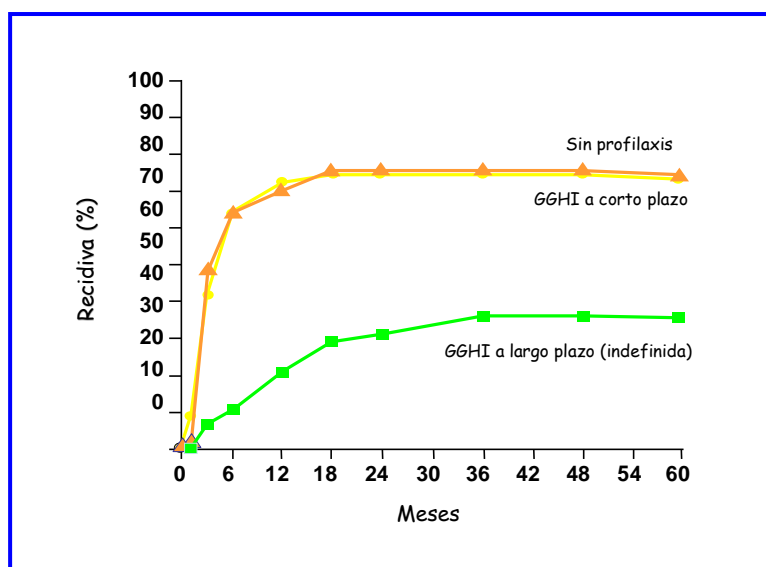


Figura 18: Recurrencia según duración de GGHI¹⁰⁷

Estos estudios extendieron el uso de GGHI como profilaxis frente a la reinfección por VHB. Sin embargo, estudios en EE.UU. y Europa demostraron que el efecto de la GGHI no era igual en todos los pacientes, puesto que la recidiva a los dos años alcanzaba el 70 a 96%, en aquellos con replicación viral en el momento del trasplante, frente al 29 a 38% en los que no había replicación del VHB^{113,121}. Esto llevó a algunos centros a rechazar el trasplante en aquellos pacientes con carga viral detectable. No obstante, estudios posteriores demostraron que con dosis mayores de GGHI, con el objetivo de superar niveles de 500 UI/ml, podían conseguir porcentajes del 16 al 35% de reinfección en pacientes con replicación viral^{109,120,121}.

Las pautas de administración varían según los distintos centros. La más extendida consiste en la administración de dosis altas (5000 a 10000 UI) durante la fase anhepática y posteriormente a diario la primera semana¹²³⁻¹²⁶. Tras esta primera semana la GGHI se ha administrado en dos esquemas diferentes, uno con dosis fijas mensuales, que generalmente sobrepasan los niveles considerados seguros^{127,128}, y otro con dosis variables según los valores de antiHBs^{113,120,122,129,130} (tabla 3), superando las 100 UI/ml si no había replicación activa pretrasplante y 500 UI/L si la había, durante el primer año y por encima de 100 UI/L posteriormente. También se ha utilizado GGHI i.m. en monoterapia, más barata y sencilla, y aparentemente segura^{109,131,132}.

La evaluación de los fracasos de la profilaxis demuestra que la reinfección temprana se debe generalmente a dosis de GGHI insuficientes, mientras que la tardía se relaciona con la aparición de mutaciones en el VHB, denominadas variantes de escape, en relación con la administración prolongada de HBIG. Estos virus presentan alteraciones en la región para el

gen S, quizá inducidas o seleccionadas por la presión inmunológica ejercida por la GGHI sobre el VHB, ya que en ocasiones dichas mutaciones revierten al retirar la administración de la GGHI^{114,123,133,134}

Tabla 3: Profilaxis de la reinfección por VHB después del trasplante con GGHI i.v. sola

Autor (año)	N	Dosis GGHB i.v.	Recidiva N(%)	Seguimiento (meses)
Samuel ¹¹³ (1991)	110	antiHBs> 100 UI/L	25(22.7%)	20
Müller ¹²⁰ (1991)	23	antiHBs> 100 UI/L	<20%	6-12
McGory ¹²² (1996)	27	antiHBs>100-500 UI/L	2 (7%)	2-55
Terrault ¹²⁷ (1996)	24	10.000 UI /mes	5(19%)	24
Al-Hemsi ¹²⁸ (1998)	13	10.000 UI /mes	1(9%)	21
Sawyer ¹²⁹ (1998)	39	antiHBs>150-500 UI/L	9(23%)	>8
Marzano ⁸⁹ (2005)	98	antiHBs>100 UI/L	9 (9%)	44
Hwang ¹³⁰ (2008)	595	antiHBs>500 UI/L	38(6%)	53

Los numerosos inconvenientes de la GGHI, como son el alto precio, la necesidad de administración parenteral, los efectos secundarios y el fracaso terapéutico en un porcentaje no desdeñable de casos, así como la aparición de los fármacos análogos de nucleótido y nucleósido, han desplazado en la actualidad las estrategias profilácticas basadas en la monoterapia con GGHI.

3.3.2.2. Profilaxis con lamivudina en monoterapia

La llegada de LAM como tratamiento efectivo frente al VHB, por vía oral y sin apenas efectos secundarios, hizo plantearse su utilización en la profilaxis de la recidiva en el paciente trasplantado, frente al tratamiento establecido con GGHI, que precisa administración parenteral y tiene un mayor precio.

Los primeros estudios con LAM en monoterapia previa al trasplante y tras el mismo, en 1996, mostraron resultados esperanzadores a un año del trasplante, con un 10% de recidivas¹³⁵. Sin embargo, un seguimiento más prolongado demostró positivización del AgHBs y detección de ADN de VHB en el 30% de los pacientes, debido a la aparición de mutaciones en el motivo YYMD del gen de la polimerasa, con mala evolución clínica en algunos casos¹³⁶. Otros estudios demostraron recidivas de la infección en el 30% de los pacientes, incluyendo un estudio multicéntrico norteamericano con 47 pacientes^{90,137-139}. Estos resultados hicieron que se desestimara la profilaxis con LAM en monoterapia, aunque sea probable que algunos pacientes seleccionados con viremia indetectable al trasplante y sin tratamiento previo con análogos, puedan ser candidatos a este régimen^{124,140,141} (tabla 4).

Tabla 4: Profilaxis de la reinfección por VHB después del trasplante con LAM en monoterapia

Autor (año)	N	Dosis GGHB i.v.	Recidiva N(%)	Seguimiento (meses)
Grellier ¹³⁵ (1996)	10	0	1 (10)	6
Mutimer ¹³⁶ (2000)	17	3	5 (29.4)	36
Malkan ¹³⁷ (2000)	13	0	4 (30,7)	22
Lo ¹³⁸ (2001)	31	6	7 (22,6)	16
Perrillo ¹³⁹ (2001)	47	6	17 (36,1)	38
Neff ¹⁴⁰ (2004)	51	18	9 (18)	25
Zheng ⁹⁰ (2006)	51	17	21 (39,)	29
Yoshida ¹⁴¹ (2007)	26	0	4 (15)	67

3.3.2.3. Profilaxis combinada con gammaglobulina hiperinmune y lamivudina

A pesar del éxito de la GGHI o de la LAM para disminuir la tasa de reinfecciones, aún un porcentaje demasiado elevado de pacientes sufrían recidiva de la enfermedad cuando se utilizaban protocolos con dichos tratamientos en monoterapia. Los mecanismos de acción de la GGHI y de LAM son muy diferentes entre sí y además su efecto es sinérgico. Así, el paso lógico siguiente fue asociar la GGHI con la LAM, y con ello la reinfección desciende a menos del 10% de los pacientes. El protocolo utilizado en muchos centros consiste en el uso de LAM pretrasplante en aquellos pacientes con replicación activa; con GGHI en una dosis de 10.000 UI intravenosas diarias la primera semana postrasplante y posteriormente, bien en dosis fija de 10.000 UI mensuales, bien en dosis variable para mantener unos niveles de antiHBs superiores a 100 UI/L. Otras publicaciones mantienen niveles por encima de 500 UI/L los primeros 3 a 6 meses en los pacientes con ADN positivo en el momento del trasplante¹⁴²⁻¹⁵³ (tabla 5).

Tabla 5: Profilaxis de la reinfección por VHB después del trasplante con LAM y GGHI intravenosa

Autor (año)	N	ADN+ al trasplante	Protocolo GGHI	Recidiva N(%)	Seguimiento (meses)
Markowitz ¹⁴² (1998)	14	1 (7%)	10000UI/m	0	12,7
Han ¹⁴³ (2000)	59	16 (27%)	10000UI/m	0	15
Rosenau ¹⁴⁵ (2001)	21	5 (24%)	antiHBs>100UI/L	2 (9,5%)	21
Steinmuller ¹⁴⁶ (2002)	51	n.e.	antiHBs>100UI/L	4 (7,9%)	35
Ben Ari ¹⁴⁸ (2003)	24	0	antiHBs>300UI/L	6 (25%)	48
Dumortier ¹⁵⁰ (2003)	17	n.e.	antiHBs>500UI/L	0	30
Marzano ¹⁵¹ (2005)	79	34 (43%)	AntiHbs>100UI/L	6 (8%)	4
Takaki ¹⁵³ (2007)	23	7(30%)	antiHBs>10UI/L desde el 6ºmes	0	57

n.e.: no especificado

Otros centros han explorado la administración intramuscular de GGHI asociada a LAM como una manera de abaratar el coste sin aumentar el riesgo de recidiva, con resultados similares a la vía i.v.^{90, 154-165} (tabla 6).

En 2006 se publicó un caso de profilaxis con GGHI subcutánea en un paciente que requería anticoagulación mantenida por trombosis de la porta; sin que hubiese evidencia de recidiva tras 5 meses de tratamiento combinado¹⁶⁶; pero hasta la fecha no hay descritos más casos ni se ha utilizado de forma protocolizada en ningún centro la administración de GGHI por vía subcutánea.

Tabla 6: Profilaxis de la reinfección por VHB después del trasplante con LAM y GGHI intramuscular

Autor (año)	N	ADN+ al trasplante	Protocolo GGHI	Recidiva N(%)	Seguimiento (meses)
Yao ¹⁵⁴ (1999)	10	2 (20%)	1100UI/3sem	1 (10%)	15,6
Yoshida ¹⁵⁵ (1999)	6	0	>500UI/m, 6m, >300 UI/m después	0	17
Anselmo ¹⁵⁶ (2002)	89	n.e.	1560 UI/m	10 (11%)	29
Alonso ¹⁵⁷ (2003)	6	0	2000 UI/m	0	12
Ferreti ¹⁵⁸ (2004)	28	5 (17,8%)	antiHBs>100UI/L	1 (3,5)	20
Karademir ¹⁵⁹ (2006)	35	5	antiHBs>100UI/L	2	16
Akyildiz ¹⁶⁰ (2006)	209	10 (4,7%)	2000UI/d hasta antiHBs>200 UI/L después >50 UI/L	11 (5,3%)	18
Yan ¹⁶¹ (2006)	51	22 (43%)	antiHBs>100UI/L	2 (3,9%)	14,1
Zheng ⁹⁰ (2006)	114	27 (31%)	800 UI/m	16 (17,5%)	20,1
Anderson ¹⁶² (2007)	17	n.e.	antiHBs>100UI/L	1 (5,9%)	n.e.
Gane ¹⁶³ (2007)	147	125 (85%)	800UI/m	5 (4%)	61
Jiao ¹⁶⁴ (2007)	56	12	antiHBs>100UI/L	3	32

n.e.: no especificado

3.3.2.4 Estrategias para retirar la profilaxis

Una vez obtenidas tasas de recidiva menores al 10% con supervivencias similares o superiores a otras causas de trasplante, el objetivo actual es el de reducir el coste y los inconvenientes que acarrea la administración de GGHI de forma ilimitada. Para ello diversos centros han valorado la posibilidad de suspender la GGHI tras un tiempo determinado de administración (tabla 7).

Tabla 7: Retirada de GGHI seguida de LAM en monoterapia, tras tratamiento combinado, como profilaxis de la reinfección por VHB después del trasplante

Autor (año)	N	ADN (+) al trasplante	Protocolo GGHI	Recidiva N(%)	Seguimiento (meses)
Dodson ¹⁶⁷ (2000)	16	2(12,5%)	GGHI 1000UI/m 2 años, después LAM	0	51
Naoumov ¹⁶⁸ (2001)	12	0	antiHBs>100UI/L 6meses después LAM	2 (16,7%)	12
Wong ¹⁶⁹ (2007)	12	6 (50%)	GGHI 1000UI/m+LAM, media 9 meses, después LAM	0	20
Buti ¹⁷⁰ (2007)	14	0	GGHI 4000UI/sem+ LAM 1 mes, después LAM	1 (7%)	83
	6	0	GGHI 2000UI/m+LAM 6 meses, después LAM	2 (33%)	83

La aparición de nuevos análogos ha permitido explorar otras posibles vías para retirar GGHI. Un estudio americano y otro de Australia y Nueva Zelanda demostraron la seguridad de retirar GGHI, administrada por vía i.v. en el estudio americano y por vía i.m. en el estudio Australiano, tras 6 meses de uso junto a LAM, y posteriormente introducir ADV, sin la aparición de recidivas tras 20 meses de seguimiento en el segundo estudio, pues en el americano sólo especifica que no hubo aumento de transaminasas^{125,171}. También han publicado resultados con profilaxis de inicio con LAM y ADV en pacientes con resistencia pretrasplante a LAM sin que surgieran resistencias en los seguimientos, aunque hasta el 25% de los pacientes mantuvieron AgHBs positivo¹⁷¹ (tabla 8). Si bien todos estudios incluyen pocos pacientes y el tiempo de seguimiento es corto, la aplicación de nuevos

análogos es una vía prometedora en la profilaxis de la recidiva viral, con menor coste que la GGHI y con mayores barreras a la aparición de resistencias que la LAM.

Tabla 8: Profilaxis de la reinfección por VHB después del trasplante sin GGHI y con Adefovir

Autor (año)	N	ADN+ al trasplante	Protocolo GGHI	Recidiva N(%)	Seguimiento (meses)
Lo ¹⁷¹ (2005)	8	7 (88%)	LAM+ADV	0	11
Nath ¹⁷² (2006)	14	11 (79%)	GGHI 7 días, después LAM+ADV(7)/ +TDF(1)	1 (7%)	14
Neff ¹⁷³ (2007)	10	0	GGHI+LAM 6,5 meses, después LAM+ADV	No ↑ de transaminasas	38
Schiff ¹⁷⁴ (2007)	23	n.e.	LAM+ADV	0	9
Angus ¹⁷⁵ (2008)	15	30%	GGHI i.m. 6 meses, después LAM+ADV	0	20

n.e.: no especificado

3.3.2.5. Vacunación

Otra alternativa investigada para retirar GGHI y evitar tratamiento el tratamiento a largo plazo ha sido la vacunación de los pacientes que no mostraban evidencia de recidiva, tras un periodo variable de tiempo con profilaxis con GGHI.

Bárcena y el grupo del Hospital Ramón y Cajal de Madrid publicaron, en 1999, la primera evidencia del éxito de la vacunación en 5 pacientes a los que retiraban GGHI i.v. tras 2 años de administración e iniciaban la vacunación con 40 mcgs en los meses 0,1 y 2, con dosis repetidas en aquellos que no alcanzaban niveles de antiHBs superiores a 10 UI/L. Cuatro de los 5 pacientes respondieron, sin mostrar evidencia de recidiva tras 5-8 meses de seguimiento sin profilaxis alguna¹⁷⁶.

Un año después, otro grupo español, del Hospital Clínico de Barcelona, corroboraba estos resultados en un grupo más amplio de 17 (y posteriormente 22) pacientes a los que, tras 18 meses de GGHI, les administraron la vacuna a dosis de 40 mcgs en los meses 0,1 y 6, pocas semanas tras retirar la GGHI. Si no alcanzaban niveles de antiHBs superiores a 10

UI/L, se les repetía el ciclo. Los pacientes seleccionados precisaban de unas condiciones que los convertía en candidatos favorables: no mostraban replicación en el momento del trasplante, habían recibido no menos de 18 meses de GGHI, no había evidencia de recidiva en ningún momento, y al iniciar la vacunación estaban con bajas dosis de inmunosupresión (14 con CyA a bajas dosis y 8 con prednisona asociada). Catorce de los 22 pacientes respondieron, sin que en el seguimiento de una media de 41 meses hubiera evidencia de recidiva¹⁷⁷. Sin embargo, un estudio italiano, que siguió un protocolo similar, sólo logró niveles protectores de antiHBs en 3 de los 17 pacientes, un 17,6%, cuando además el objetivo era alcanzar más de 100 UI/L, lo que sólo logró en 2 pacientes¹⁷⁸, con el argumento de que el umbral de 10 UI/L puede no ser suficiente en la población inmunocompetente, añadido a la tendencia a que los niveles desciendan con el tiempo. No es fácil encontrar razones para resultados tan dispares. Otros estudios que han probado esta misma pauta han obtenido resultados tan pobres como los del estudio de Angelico¹⁷⁹⁻¹⁸⁵ (tabla 9).

Tabla 9: Protocolos de vacunación en pacientes trasplantados por VHB

Autor (año)	N	Protocolo profilaxis	Meses desde Tx hasta vacunación	Protocolo vacunación	Niveles antiHBs objetivo	Nº éxito (%)
Bárcena ¹⁷⁶ (1999)	5	GGHI i.v. 20m	≥ 20	40 mcg meses 0-1-2	10	4 (80)
Sánchez- Fueyo ¹⁷⁷ (2000)	22	GGHI i.v. para antiHBs>100	33, 18-76	40 mcgs meses 0-1-6	10	14(63)
Angelico ¹⁷⁸ (2002)	17	GGHI 5000UI i.v./m, después LAM	48 (25-65)	40 mcgs meses 0-1-2	10	3 (17,6)
Albéniz ¹⁷⁹ (2003)	12	GGHI i.v. 24m	≥ 24	40 mcg meses 0-1-2	10	9 (75)
Lo ¹⁸⁰ (2005)	52	LAM	13,7(12-68)	40 mcg meses 0-1-2	10	4 (7,7)
Rosenau ¹⁸¹ (2007)	24	GGHI 2000UI i.m ó i.v/6sem +LAM (19)/+ADV(3)	40 (13-24)	40 mcg meses 0,1,2, y otros 3 ciclos/8 sem	100	2 (8)

Es destacable que en estos estudios, y a diferencia de las series españolas, utilizaron LAM durante la vacunación, incluso sin utilizar GGHI en la pauta profiláctica

inicial^{180,186,187}, y que en ellos el motivo del trasplante era hepatopatía crónica, lo que sugiere la influencia de ambos factores en los malos resultados, en contraste con los obtenidos por el grupo del Hospital Clínico de Barcelona y del Hospital Ramón y Cajal de Madrid^{176,177}.

El uso de nuevas vacunas recombinantes con mayor potencia antigénica, ha abierto de nuevo las posibilidades de una vacunación efectiva en pacientes trasplantados (tabla 10). Lo demostró un estudio norteamericano en el que el 50% de pacientes lograban niveles por encima de 10 UI/L y hasta el 35% por encima de 100 UI/L, con la vacuna recombinante que utilizaba los antígenos S preS1, preS2, teniendo en cuenta, además, que la profilaxis fue con monoterapia con LAM desde el inicio¹⁸⁸. Otro estudio turco, con similar vacuna, no logró sin embargo mas que una respuesta de un total de 14 pacientes, precisando además repetidas dosis para mantener los niveles por encima de 10 UI/L¹⁸⁹.

Nuevas vacunas están actualmente en estudio. El grupo de Berlín, en una primera publicación con 10 y posteriormente con 20 pacientes, administró la vacuna recombinante formada por 20 mcgs de AgHBs y 50 mcg del adyuvante AS02, compuesto por 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL), en 10 pacientes en dosis simple y en otros 10 doble, con una respuesta del 80%, sin diferencia en las dosis y, aparentemente, sin influencia del uso de LAM (si bien sólo estaban en tratamiento con LAM tres pacientes). Como dato de interés, la GGHI no se suspendió durante la vacunación de los pacientes, y los autores apuntan que la inmunoglobulina puede estimular la respuesta inmune de los linfocitos T^{190,191}, aunque otros estudios que no retiraron GGHI obtuvieron pobres resultados¹⁸¹. En una publicación posterior, el mismo grupo estudió el efecto booster de la vacunación convencional en 11 de los pacientes que habían respondido. Tras 24 meses desde la vacunación efectiva, 10 de los 11 pacientes mantenían niveles de antiHBs superiores a 500 UI/L, aunque estos niveles habían descendido una media del 82% con respecto a los obtenidos tras la vacunación, y con la revacunación convencional se multiplicaron por una media de 2,42¹⁹². Este efecto fue inferior al obtenido en personas no inmunodeprimidas, pero sí parece lo suficientemente potente como para evitar la necesidad de profilaxis pasiva en estos pacientes si realizamos una estrecha vigilancia de los niveles de antiHBs.

Otro grupo belga aplicó la misma vacuna recombinante en dosis doble a 10 pacientes, de los cuales 5 consiguieron niveles de antiHBs superiores a 10 mcg y 4 superiores a 500 mcg, tras 6 meses de seguimiento¹⁹³. El protocolo no incluía LAM, y 2 de los 4 pacientes habían sido trasplantados por hepatitis B fulminante. Pero, nuevamente, diferentes grupos, utilizando similar vacunación, han obtenido resultados menos alentadores¹⁹⁴.

Tabla 10: Protocolos con nuevas vacunas en pacientes trasplantados por VHB

Autor (año)	N	Protocolo profilaxis	Meses desde Tx hasta vacunación	Protocolo vacunación	antiHBs objetivo	Nº éxito (%)
Bienzele ¹⁹⁰ (2002)	20	GGHI iv para antiHBs>100	78 (24-156)	Grupo I 20 mcgs + 50mcgs MPL Grupo II 40 mcgs rec+ 100mcgs MPL meses 0,2,4,16,18	500	16 (80)
Stärkel ¹⁹³ (2005)	10	GGHI 5000UI i.v./6 sem	55 (36-120)	40 mcg + 50mcg MPL meses 0,4,8,26,52	500	4 (40)
Rosenau ¹⁹⁴ (2006)	8	GGHI 2000UI i.m ó i.v/6sem +LAM	60 (26-90)	20 mcgs + 50mcgs MPL, sem 0,2,4,12,16,24	100	1 (13)
Karasu ¹⁸⁹ (2005)	14	GGHI + LAM	36 (12-60)	40 mcgs (S, preS1, preS2) meses 0,1,6	10	1 (7)
Lo ¹⁸⁸ (2007)	35	LAM	21,2(13-89)	40 mcgs (S, preS1, preS2) meses 0,1,2	100	7(35)

3.4. Trasplante hepático con donante anti-core positivo

La lista de espera para el trasplante es un problema cada vez más acuciante, que obliga a explorar todas las posibilidades para obtener hígados donantes que puedan ser trasplantados con un riesgo aceptable a un número cada vez mayor de receptores para los que el trasplante es el único tratamiento viable. Esto ha conducido a estudiar la viabilidad de trasplantar hígados de donantes previamente expuestos a VHB, pero sin evidencia de enfermedad crónica; aunque está demostrado desde hace más de una década el riesgo que esta actuación entraña de despertar una infección por VHB en el receptor, infección que puede desarrollar un curso agresivo y en ocasiones mortal¹⁹⁵⁻¹⁹⁹.

A pesar de este riesgo, el apremio por no desechar órganos potencialmente viables, y la extensión de pautas profilácticas eficaces con GGHI y análogos de núcleos(t)idos en

pacientes trasplantados por VHB, ha hecho que sea progresivamente mayor el número de hígados donantes de individuos positivos para el anticuerpo frente al core del VHB (antiHBc), que representan cerca del 15% en EE.UU.²⁰⁰ y del 10% en Europa¹²⁴. En España, según datos de la ONT en su registro de 2008, el 10,9% de los donantes eran anticore positivos, 6,1% eran también antiHBs positivos y el 4,8% negativos⁶¹. También se ha demostrado un incremento de positividad para el anticore según aumente la edad del donante, en especial por encima de los 60 años²⁰¹ (figura 19).

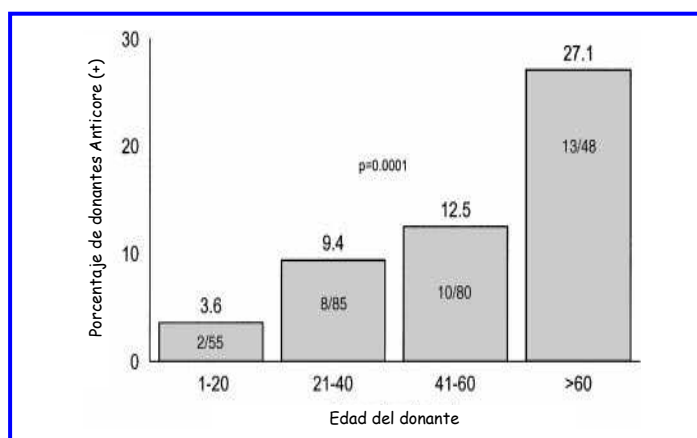


Figura 19: Donante anticore (+) según la edad del donante²⁰¹

Según la serología del donante, parece claro que la positividad sólo para antiHBs (con antiHBc negativo) no precisa ninguna medida preventiva especial^{197,201}. Cuando la positividad para antiHBs se acompaña de anticore positivo, el antiHBs no muestra un efecto protector consistente, con un riesgo de recidiva del 22 al 100%¹⁹⁵⁻¹⁹⁷, similar al que conlleva si es antiHBs negativo. En el estudio de Prieto hubo un 50% de recidiva en antiHBs negativos, frente a 46% en donantes antiHBs positivos²⁰¹.

En lo referente a la serología del receptor, múltiples centros recomiendan trasplantar estos órganos a receptores con infección crónica por VHB, quienes iniciaran las medidas profilácticas de todas maneras. Por otra parte, aquellos receptores con antiHBc positivo, sin infección crónica activa, muestran un riesgo muy bajo de infección postrasplante (0 al 13%)^{195-197,200,201}, lo que también ha llevado a sugerir utilizar estos órganos en estos receptores con menor riesgo. El efecto protector del antiHBs está más cuestionado, pues si en algunas series proporcionaba una protección del 100%^{197,200,201}, en otra serie recidivó en uno de los tres pacientes con antiHBs positivo¹⁹⁶. En un estudio en el que vacunaron pretrasplante a 14 pacientes, con niveles de antiHBs superiores a 10 UI/L, y posteriormente recibieron un hígado de donante anticore positivo, uno de ellos presentó recidiva por mutación de escape²⁰². La búsqueda de ADN viral en suero no tiene valor en esta situación, dado que es prácticamente siempre negativa, como demuestran varios estudios^{198,201}.

Se desconoce cuál es el régimen profiláctico más adecuado para estos pacientes. A la heterogeneidad de pautas utilizadas en el trasplantado por VHB (GGHI sola, LAM sola, combinaciones, GGHI i.v. ó i.m., duración, dosis), hay que añadir la diversidad de situaciones clínicas a las que nos presentamos, según sea la serología del donante y del receptor, y la poca información de que se dispone. Los estudios han usado similares pautas a las de los pacientes trasplantados por VHB, con GGHI sola²⁰³, LAM en monoterapia²⁰⁴⁻²⁰⁷ y la combinación de ambas^{197,208}, con tasas de recidiva por debajo de 10% en todas ellas. Según estas evidencias, Muñoz expone una propuesta de manejo de estos pacientes según el riesgo previsto de recidiva (tabla 11), sin llegar a decantarse por un régimen profiláctico u otro²⁰⁹.

Tabla 11: Recomendaciones de profilaxis (prfx) en donantes antiHBc (+)²⁰⁹

Donante antiHBc	Donante antiHBs	Receptor antiHBc	Receptor antiHBs	Riesgo	Recomendación
+	+/-	-	-	Alto	Profilaxis
+	-/-	+	-	0-13%	Prfx ó seguimiento
+	+/-	+	+	Bajo	Prfx ó seguimiento
-	+			Muy bajo	Nada
ADN VHB +				Alto	Profilaxis
antiHBc IgM+				Alto	Profilaxis
AgHBs +				Alto	Profilaxis

En relación con los pacientes reinfectados a partir de donantes con anti-HBc positivos, la mayoría cursan de forma subclínica u oligosintomática y presentan un curso clínico y histológico mucho más benigno que el de los pacientes HBsAg positivos, de modo que al año postrasplante el 50% de los pacientes presentan cifras de transaminasas normales y hasta en el 85% de los casos la biopsia hepática muestra mínimos signos de actividad inflamatoria. A pesar de que la utilización de hígados procedentes de donantes anti-HBc positivos se relaciona con riesgo de infección de novo por el VHB, la supervivencia de los pacientes es similar entre los receptores de órganos de donante anticore positivo o negativo^{106,201,210}, como lo confirma el registro español⁶¹ (figura 20).

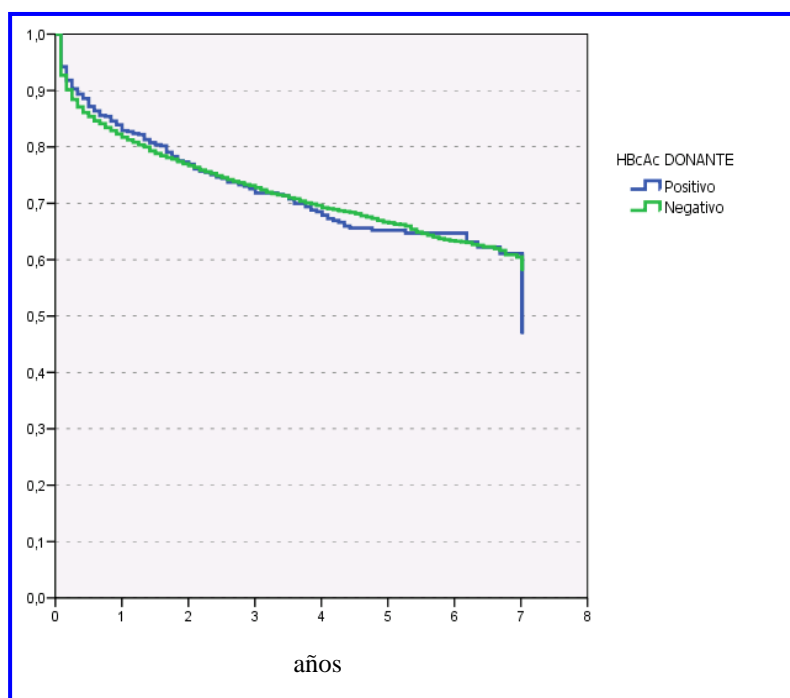


Figura 20: Supervivencia del injerto según antiHBc del donante en trasplantes electivos de adultos (2000-2007)⁶¹

3.5 Tratamiento de la reinfección por VHB

A pesar de los importantes avances en la profilaxis de la reinfección por VHB tras el trasplante hepático, las tasas de recidiva aún están cercanas al 10% de los pacientes. Además, y como se mencionó anteriormente, la reinfección por el VHB del injerto hepático provoca una enfermedad más rápida y agresiva que en los pacientes no trasplantados, debido principalmente a la inmunosupresión. Por último, son pacientes que por lo general han estado ya en tratamiento con análogos y en los que, por tanto, el riesgo de que existan resistencias es elevado. Por todo ello, el manejo de estos pacientes es complejo, se tiene menos experiencia en comparación con la población inmunocompetente y, sin embargo, por el alto riesgo de perder el injerto, es necesario un tratamiento antivírico precoz y eficaz.

Antes de la aparición de los análogos, se utilizó como tratamiento IFN, con una respuesta modesta, menor al 15%, y además con el riesgo de precipitar cuadros de rechazo^{124,211,212}. También hubo estudios con ganciclovir intravenoso^{213,214} y famciclovir oral, con pobres resultados^{215,216}.

LAM, por ser el primer análogo comercializado, es el antiviral con el que más experiencia se cuenta y con el que existen más estudios publicados. Es bien tolerada, sin efectos secundarios ni interacciones, consigue marcados descensos de la carga viral tras 3 a 6 meses de tratamiento, que se vuelven indetectables en el 70-100% de los pacientes, con

seroconversión a antiHBe en casi el 30%, lo que se acompaña de mejoría clínica e histológica en la mayoría. No obstante, tras más de 6 meses de tratamiento, aparecen resistencias por mutación en el YYMD en el 14-60% de los pacientes, con elevación de las transaminasas y deterioro clínico en algunos de ellos²¹⁷⁻²²¹. Estos estudios fueron realizados cuando la LAM era el único análogo disponible. El resultado de su uso en la recidiva de pacientes que previamente mostraban resistencias era muy pobre, con la reaparición de la resistencia menos de 6 meses tras el inicio del tratamiento y un curso frecuentemente fatal²²².

ADV tiene actividad antiviral tanto contra la cepa salvaje del VHB como contra las cepas resistentes a LAM. En el trasplante los datos disponibles hasta el momento se refieren a su utilización en pacientes con hepatitis B recurrente y resistencia a LAM. En un estudio multicéntrico conducido por Schiff, valoraron la eficacia de ADV en más de 200 trasplantados con resistencia a LAM. A las semanas 48 y 96, ADV consiguió una reducción media de la carga viral de 4 ± 16 y $4,5 \pm 1,5$ log₁₀ copias/ml respecto al nivel basal y una disminución del ADN de VHB hasta niveles indetectables en 40 y 65% de los pacientes, respectivamente. Tras 48 semanas ALT, bilirrubina, albúmina y el tiempo de protrombina se habían normalizado en el 51, 76, 81 y 76% de los pacientes, respectivamente, con una supervivencia media en la semana 144 postrasplante del 87%⁹⁹. Otros estudios han corroborado la eficacia de ADV en pacientes con resistencia a LAM, incluyendo aquellos que presentan hepatitis colestásica fibrosante²²³⁻²²⁹. Las guías actuales recomiendan añadir ADV a LAM, en vez de la sustitución, para prevenir la aparición de resistencias al nuevo análogo, como se aconseja en los pacientes inmunocompetentes. La insuficiencia renal no ha sido un problema importante en estos estudios: en los pocos pacientes que experimentaron elevación de la creatinina, esta mejoró con el distanciamiento de las dosis de ADV²³⁰. Sin embargo, la existencia de resistencias (4 pacientes en el estudio de Schiff), su débil acción antivírica y su nefrotoxicidad, hacen que ADV no sea el análogo idóneo como primera línea en la recidiva viral postrasplante.

Con los nuevos análogos, la experiencia en el paciente trasplantado es mucho menor. TDF ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes trasplantados, resistentes a LAM, si bien en un pequeño estudio de 8 pacientes, todos los cuales alcanzaron supresión viral²³¹. La experiencia publicada con ETV no es mucho mayor. En un estudio de 9 pacientes trasplantados, en la semana 48, todos habían reducido la viremia más de 2 log₁₀ copias/ml, cuatro habían normalizado la ALT y uno había seroconvertido y mantenía respuesta virológica sostenida¹²⁶. En todo caso, la experiencia con ETV y TDF en pacientes inmunocompetentes y su excelente perfil de seguridad, hacen probable su eficacia en la recidiva postrasplante de VHB.

Objetivos

Los objetivos del presente trabajo de tesis doctoral fueron los siguientes:

1. Estudiar la eficacia de la profilaxis con GGHI en la prevención de la reinfección por VHB después del trasplante, en pacientes trasplantados por enfermedades relacionadas con el VHB, utilizando distintas dosis y con duración diferente.
2. Investigar la seguridad de la suspensión de GGHI en pacientes en los que fue eficaz la profilaxis.
3. Analizar la utilidad de la vacunación contra el VHB en pacientes en los que se suspende la profilaxis con GGHI.
4. Estudiar la seguridad de la utilización de donantes antiHBc positivos.
5. Investigar la evolución de la infección por VHB, por recidiva o de novo, después del trasplante hepático.

Pacientes y métodos

1. Población estudiada

1.1 Diseño del estudio

Periodo de estudio: Pacientes trasplantados por enfermedad relacionada con VHB durante los primeros 20 años de actividad del programa de trasplante en el Hospital Puerta de Hierro, desde marzo de 1986 hasta mayo de 2006.

Fin de la recogida de datos: 30 de junio de 2008.

Criterios de exclusión: Pacientes trasplantados por enfermedad relacionada con VHB y que fallecieron sin evidencia de recidiva viral antes de completar la profilaxis con GGHI.

1.2 Población

La indicación de trasplante se ajustó en todos los pacientes a los criterios utilizados en ese momento y que se han descrito previamente en la introducción. El largo periodo recorrido desde 1986 afecta a ésta como a otras variables del estudio, de forma que los criterios empleados eran los aceptados en esa época. En la hepatitis crónica la escala de Child-Pugh fue la más utilizada, junto al MELD desde que se inició su utilización en el año 2002. En los HCC se han aplicado los criterios de Milán (un tumor menor de 5 cms o no más de 3 tumores, ninguno mayor de 3 cms) desde el año 2000. Por último, en la IHAG, en la que no existen unos criterios tan sólidamente establecidos, si bien la decisión de trasplantar se apoyó en las herramientas más aceptadas, como los criterios del King's College, fue una decisión clínica por el grado de encefalopatía la que indicó el trasplante. En lo específico de la infección por VHB, en nuestro centro sólo se han aceptado aquellos pacientes con ADN indetectable -por las técnicas disponibles en cada época- en el momento del mismo.

1.3 Variables previas al trasplante

En todos los pacientes se ha recogido como información pretrasplante: la edad al trasplante, la indicación del mismo, la comorbilidad asociada, la serología de VHB de donante y de receptor, la carga viral al llegar al trasplante -según el método del que se dispusiera en ese momento- y los tratamientos antivirales previos que había recibido el paciente.

1.4 Inmunosupresión y rechazo

La inmunosupresión utilizada en los pacientes incluidos en el estudio está muy influenciada por los protocolos utilizados en cada momento, los cuales han ido evolucionando a lo largo de los 20 años que abarca el estudio.

Todos los pacientes recibieron un inhibidor de la calcineurina, que era CyA en el inicio hasta la sustitución por TAC en el año 1998 (y antes en pacientes incluidos en ensayos clínicos), con niveles ajustados a un rango terapéutico determinado, mayor en los primeros meses postrasplante y menos intenso posteriormente, según los protocolos de nuestro centro en cada época.

Los pacientes también recibieron pulsos de metilprednisolona intraoperatoriamente y después intravenosos en dosis descendentes, convertidos a vía oral según la tolerancia del paciente.

La azatioprina se incluyó como parte de régimen inmunosupresor en los primeros años noventa asociada a CyA y corticoides, si bien no fue utilizada en todos los pacientes, y se dejó de usar con la generalización de TAC como inhibidor de la calcineurina.

Desde 1997 el régimen utilizado es TAC y esteroides en pauta descendente hasta su suspensión. Sin embargo, en 2001 comienza a utilizarse una pauta libre de corticoides con TAC, MMF y anti CD 25, conviviendo ambas pautas hasta el presente.

La sospecha de rechazo se estableció por deterioro de la función del injerto y exclusión de otras patologías que lo pudieran justificar. El tratamiento fue escalonado, inicialmente con ajuste de dosis, aumentando el inhibidor de la calcineurina, posteriormente con pulsos de corticoides de 1 gramo diario durante 3 a 6 días y, en caso de respuesta favorable, dosis decrecientes. En los casos de fracaso, se inició, previa confirmación histológica, tratamiento con anticuerpos monoclonales OKT3.

1.5. Estudio serológico y virológico

El estudio y seguimiento pretrasplante se realizó en cada paciente de acuerdo con la situación clínica específica. Tras el trasplante, se obtuvieron los niveles de antiHBs en todos los pacientes, previo a la dosis de GGHI. Una vez completada la profilaxis, se realizaba estudio serológico cada seis meses o si lo indicaba la situación clínica. Si el AgHBs se positivaba se solicitaba una viremia de VHB.

El ADN del VHB se determinó sucesivamente de tres formas distintas, según la mejora de los métodos diagnósticos. Hasta 1999 se cuantificó por el método de hibridación molecular sobre fase sólida, con un límite inferior de detección de 2 pg/ml de ADN viral, equivalente a 7×10^5 copias/ml. Desde entonces se han utilizado las distintas versiones comercializadas por "ROCHE Diagnostics" según se encontraban

disponibles en el mercado y que se basan en la coamplificación de un fragmento conservado de las regiones precore / core del virus B con un control interno (QS) que es una secuencia no infecciosa de ADN que contiene fragmentos del virus B que se añade durante el proceso de extracción, a una concentración conocida, lo que permite, mediante el uso de un programa informático de la propia casa comercial, cuantificar la presencia de producto amplificado. Para prevenir posibles contaminaciones “Roche Diagnostics” incorpora la utilización del sistema Amperasa (uracilo glicosilado y dUTP). Hasta mediados de 2006 se utilizó PCR a tiempo final con un rango lineal de detección de 200- 200.000 cop/ml. A finales de 2005 la cuantificación pasó a informarse en UI/ml definidas por la Organización Mundial de la Salud, de acuerdo a la siguiente fórmula: $\text{Cop/ml} = \text{UI/ml} \times 5.26$, sin variación en el rango de detección. Cuando la cantidad detectada excedía los rangos establecidos se procedía a realizar diluciones hasta poder llevar a cabo la cuantificación.

La extracción de los ácidos nucleicos se realizó de forma manual, siguiendo las instrucciones del fabricante, partiendo de un volumen de suero o plasma de 100 microlitos, mediante la utilización de un “Buffer de lisis”, al que se añadía El QS en cantidad conocida, que venía indicado en cada lote, y posterior precipitación con alcoholes (isopropílico y etílico al 70%). Desde 2005 la extracción se realiza de forma automatizada en el “cobas Ampliprep”, partiendo de un volumen de 1030 microlitros de suero o plasma. Esta tecnología se basa en la afinidad del ADN por un gel de sílice que cubre unas bolas magnéticas y una lisis posterior con agentes caotrópicos y con proteinasa K. El producto extraído se amplificaba y detectaba, de forma automatizada, en el “Cobas Amplicor” mediante la hibridación de las sondas complementarias del control interno y de la sonda problema a unas partículas metálicas y la posterior identificación mediante una técnica inmunoenzimática ya que los cebadores están biotinilados, el amplicon es de 140 pares de bases (bp)incorporan biotina – estreptavidina marcada con peroxidasa de rábano y el substrato correspondiente (peróxido de hidrógeno y 3,3',5,5'- tetrametil benzidina), la lectura la realiza a una longitud de onda de 660 nm y lleva incorporado un software que realiza los calculos correspondientes.

A mediados de 2006 la introducción de la RTPCR (PCR a tiempo real), basado en sondas TaqMan (Cobas TaqMan 48), permitió aumentar la sensibilidad que bajó de 60 UI/ml a 20 UI/ml aumentando el rango dinámico hasta 1.1×10^8 , otra de las ventajas de la PCR a tiempo real es que la detección es simultánea a la amplificación de manera que el tiempo necesario para la obtención del resultado es menor.

1.6. Pautas de profilaxis de reinfección utilizadas en nuestro centro a lo largo del tiempo

En los dos primeros pacientes, trasplantados en 1987-1988, se realizó una pauta de inmunoprofilaxis corta, consistente en 2 ampollas de 5cc (200 UI/cc, total 2000 UI) de GGHI intramuscular en el perioperatorio, seguido de una dosis diaria de 1000 UI la primera semana y una nueva dosis en los días 15 y 30 postrasplante.

Periodo 1: Desde 1989 hasta 1996 la inmunoprofilaxis se prolongó durante un año, después de la primera semana postrasplante en la que se administraba una dosis diaria de 1000 UI, para continuar con 1000 UI mensuales.

Periodo 2: De 1997 a 2000 el esquema profiláctico fue similar, pero doblando la dosis en todo el periodo, es decir, 2000 UI diarias la primera semana y posteriormente mensuales hasta completar el primer año postrasplante.

Periodo 3: Desde 2001 hasta 2005 el régimen se prolongó dos años, también con 2000 UI mensuales.

En todos los regímenes utilizados GGHI se administró por vía i.m. desde el trasplante.

A partir de 1999, la profilaxis se completa con análogos de nucleós(t)ido en todos los pacientes, independientemente de que estuvieran o no en tratamiento con análogos previamente al trasplante. El antiviral de elección fue LAM 100 mgs diarios por v.o. En el caso, más frecuente en los últimos años, de que antes del trasplante el paciente hubiera hecho resistencia a LAM y siguiera tratamiento con otros análogos, generalmente ADV, o con una combinación de los mismos, este tratamiento fue el que se mantuvo en la pauta profiláctica. Según protocolo los análogos se mantuvieron de forma indefinida, aunque en algunos pacientes y por causas clínicas definidas éste se retiró después de completar el periodo de profilaxis combinada con GGHI.

1.7. Vacunación

Desde 1998, aquellos pacientes que completaron el periodo, uno o dos años, de profilaxis con GGHI y en los que no había evidencia de recidiva, iniciaron la vacunación frente al VHB tras la retirada de GGHI. El protocolo utilizado consistió en tres ciclos en los que se administró 40 µg de vacuna recombinante frente a VHB en los meses 0,1 y 3. Si los niveles de antiHBs superaban las 10 UI/L se considera que la vacunación había sido efectiva. En estos pacientes se retiró el antiviral, quedando sin tratamiento activo frente al VHB. Si los niveles de antiHBs eran inferiores a 10 UI/L se iniciaba el segundo ciclo de vacunación. Si tras tres ciclos no se habían alcanzado dicho umbral, no se repetía la vacunación en ese paciente.

En la figura 21 se resume de forma esquemática la estrategia de profilaxis frente a la reinfección por VHB que se utiliza actualmente en nuestro centro.

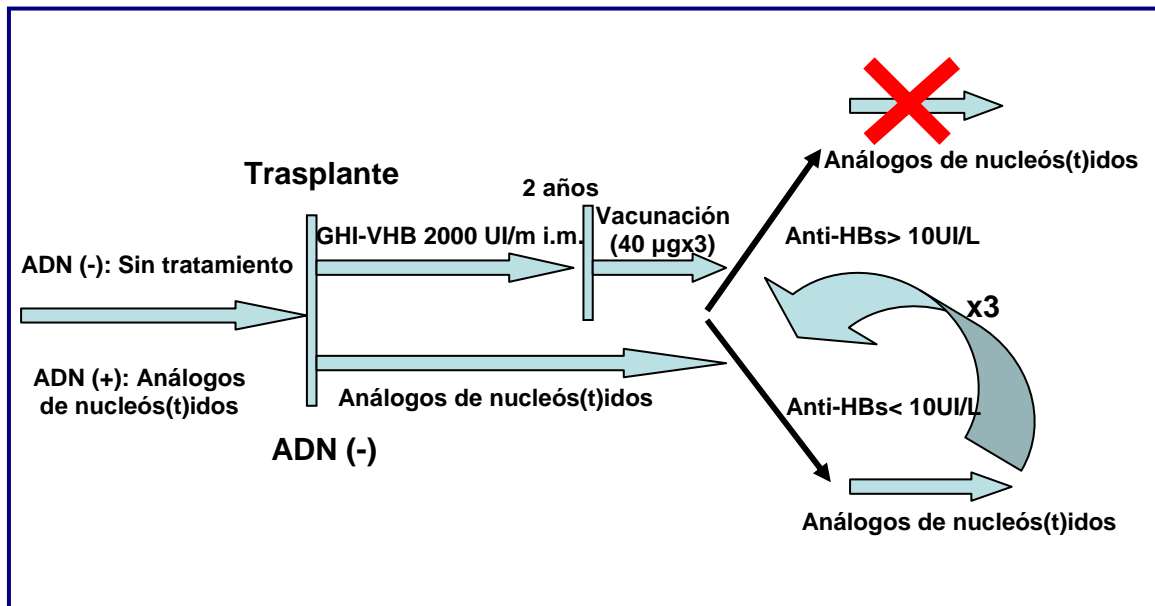


Figura 21: Pauta actual de profilaxis frente a VHB en nuestro centro

1.8. Recidiva de la infección por VHB e infección de novo

La reinfección se definió como reaparición de AgHBs y detección de viremia de VHB después del trasplante hepático, en pacientes trasplantados por patología relacionada con VHB. En los pacientes que estuvieran siguiendo profilaxis con GGHl, esta se suspendía.

La infección de novo por VHB se definió como aparición de AgHBs y de viremia de VHB en paciente trasplantado sin evidencia previa de infección por VHB.

El tratamiento de la infección postrasplante por VHB -de novo y recidiva- se realizó con los fármacos disponibles en cada momento, de acuerdo con la experiencia acumulada entonces y según el tipo de tratamiento previo que había recibido el paciente. Inicialmente fueron tratados con IFN, hasta que la llegada progresiva de los distintos análogos de nucleósido y nucleótido lo fue desplazando.

Se consideró respuesta viral el descenso del ADN a niveles indetectables, menos en los casos acaecidos en los primeros años del programa, cuando ante la ausencia de métodos de detección de ADN, la respuesta medida era la bioquímica y serológica, con la seroconversión a antiHBe o la pérdida del AgHBs.

En los pacientes en tratamiento por recidiva viral, se realizó estudio serológico y de carga viral periódicamente, según protocolo o por incidencias clínicas particulares de cada caso.

Ante la aparición de rebrote virológico, puesto que de rutina no se realizó estudio de resistencias en nuestro centro, y tras comprobar el correcto cumplimiento terapéutico por parte del paciente, se asumió que era debido a la aparición de resistencia al análogo utilizado.

1.9. Seguimiento

El seguimiento de los pacientes se extiende desde el trasplante hasta la última revisión, teniendo como fecha final del estudio junio de 2008, la fecha del fallecimiento o la de pérdida de seguimiento. Se ha recogido en esta última revisión: información sobre la causa de muerte en los pacientes fallecidos; estado del injerto; recidiva de HCC en los que éste fuera el motivo del trasplante; inmunosupresión última; tratamiento frente a VHB -tanto profiláctico con análogos en los que continuaban con él, como el de la infección postrasplante- y serología y carga viral más recientes.

2. Estudio estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables iniciales para conocer las características generales de la población de estudio. Los datos se presentan utilizando estadísticos de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación típica y valores extremos).

La comparación entre los grupos se realizó con el test de ANOVA para muestras independientes en las variables continuas y la prueba χ^2 y χ^2 corregido por continuidad en las variables discretas. Se realizaron las comparaciones de los datos basales de los grupos con diferentes dosis. Se calculó el riesgo relativo (RR) de recaída y muerte con sus intervalos de confianza (IC 95%), para los factores de riesgo de interés

Se realizó un análisis de supervivencia mediante el método del producto límite de Kaplan-Meier. El método se basa en las probabilidades condicionadas y estima la probabilidad de supervivencia por encima de un tiempo t. Las funciones de supervivencia se compararon mediante la prueba de rangos logarítmicos (log-rank). Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral.

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 14.0 (Statistical Package for Social Science for Windows, Chicago, IL).

Resultados

1. Pacientes trasplantados por VHB

1.1. Características generales de los pacientes

Desde marzo de 1986, cuando se inició el programa de trasplante hepático en el Hospital Puerta de Hierro, hasta mayo de 2006, se han realizado 612 trasplantes en 536 pacientes. De ellos 60 (11%) eran pacientes con hepatopatía por VHB. La figura 22 recoge la evolución temporal de los trasplantes por hepatopatía por VHB en relación con el total de pacientes trasplantados.

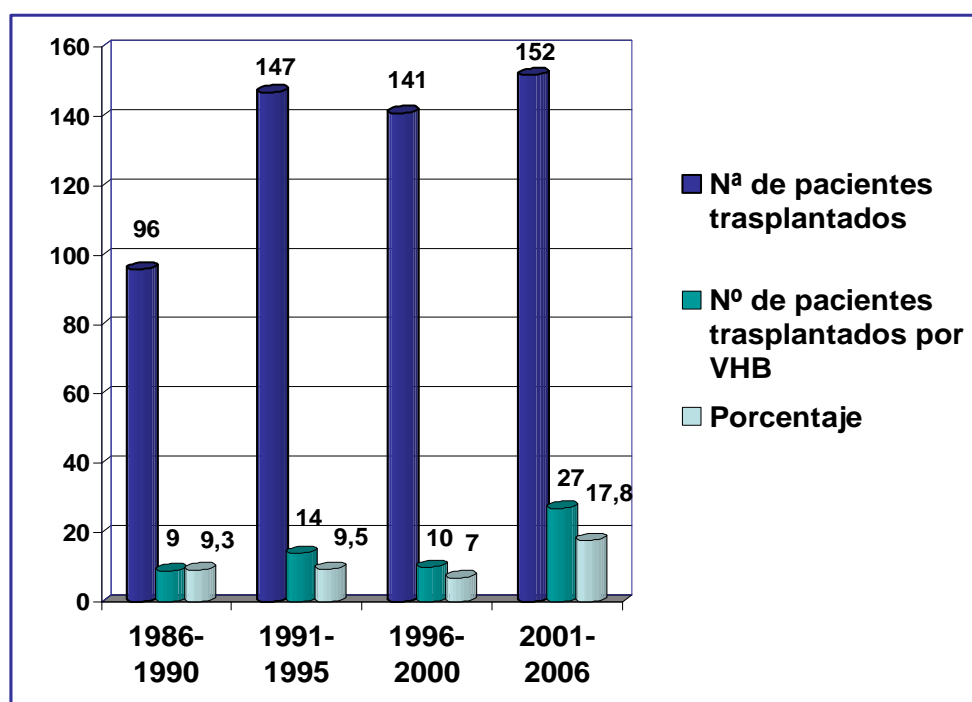


Figura 22. Distribución temporal de los pacientes trasplantados en nuestro centro, total, por VHB y porcentaje de pacientes trasplantados por VHB sobre el total.

De los 60 pacientes trasplantados por VHB, 8 fallecieron sin que se llegase a completar la profilaxis con gammaglobulina y por causas ajenas a la infección por el VHB, por lo que se les ha excluido del estudio. De ellos, 5 fallecieron en el primer mes postrasplante (por sepsis dos pacientes y por hepatitis isquémica, insuficiencia cardíaca y perforación colónica los otros tres). Otro paciente falleció en el segundo mes por neumonía y otros 2 pacientes en el segundo año –durante la pauta de 24 meses de GGHI-, por mielinosi pontina y cáncer (no hepatocarcinoma) respectivamente.

Otros 2 pacientes, trasplantados en 1987 y 1988, recibieron una pauta corta de inmunoprofilaxis, sólo durante el primer mes postrasplante. Ambos pacientes han sido

excluidos del estudio estadístico que compara las pautas profilácticas utilizadas posteriormente. Se trataba de dos pacientes con hepatitis crónica por VHB y VHD. Ambos presentaron recidiva de la infección, a los 8 y 7 meses, respectivamente. El primero recibió tratamiento con IFN durante 6 meses, con respuesta y negativización del AgHBe, lo que no evitó una progresión de la enfermedad hepática a cirrosis y la aparición de un HCC, que obligó a un segundo trasplante en 2006, y una nueva disfunción del injerto por hepatitis autoinmune de novo que le condujo a un segundo retrasplante en 2007. Actualmente el paciente está vivo y con injerto normofuncionante. El segundo paciente se trasladó a otro centro a los 7 meses del trasplante, por lo que se ha perdido su seguimiento.

Los 50 pacientes restantes han sido incluidos en el estudio. Se trataba de 38 varones y 12 mujeres con una edad media de 44,14 años (desviación estándar \pm 12,53; rango 20-66 años) (tabla 12). En 46 pacientes (92%) la indicación de trasplante fue una hepatopatía crónica, de ellos 9 (19,6%) se asociaba a HCC. Los 4 pacientes restantes (8%) presentaban en el momento del trasplante insuficiencia hepática aguda grave. De los 50 pacientes, 9 presentaban coinfección por el VHD, 6 por el VHC y 1 paciente coinfección por los tres virus. Diez pacientes eran bebedores importantes. (tabla 13).

Con respecto a la pauta de profilaxis utilizada, 20 pacientes se incluyeron en el periodo 1 (fecha de trasplante 1989-1996), en el que se utilizaron 1000 UI de GGHI durante 1 año; 7 pacientes en el periodo 2 (1996-2000), 2000 UI también durante 1 año, y 23 pacientes en el periodo 3 (2001-2006), 2000 UI de GGHI durante 2 años.

Tabla 12: Datos demográficos de los 50 pacientes, analizados globalmente y según la pauta de profilaxis de reinfección utilizada.

	Total trasplantados por VHB	Periodo 1 GGHI 1000 UI 1 año	Periodo 2 GGHI 2000 UI 1 año	Periodo 3 GGHI 2000 UI 2 años
Total (%)	50 (100)	20 (40)	7 (14)	23 (46)
Sexo (%)				
Varón	38 (76)	14 (70)	6 (85,7)	18 (78,3)
Mujer	12 (24)	6 (30)	1 (14,3)	5 (21,7)
Edad media de años (rango)	44,14 (20-66)	41,8 (20-61)	43,1 (31-59)	46,48 (22-66)

Tabla 13: Etiología de los 50 pacientes, analizados globalmente y según la pauta de profilaxis de reinfección utilizada.

	Total trasplantados por VHB	Periodo 1 GGHI 1000 UI 1 año	Periodo 2 GGHI 2000 UI 1 año	Periodo 3 GGHI 2000 UI 2 años
Total (%)	50 (100)	20 (40)	7 (14)	23 (46)
Etiología (%)				
Cirrosis	46 (92)	17 (85)	6 (85,7)	23 (100)
-Sin HCC	37(80,4)	16 (94,1)	6 (100)	15 (65,3)
-Con HCC	9 (19,6)	1 (5,9)	0	8 (34,7)
IHAG	4 (8)	3 (15)	1 (14,3)	0
Coinfección (%)				
VHD	9 (18)	3 (15)	1 (14,3)	5 (21,7)
VHC	6 (12)	3 (15)	0	3 (13)
VHC+VHD	1 (2)	0	0	1 (4,3)
Hábito enólico (%)	10 (20)	4 (20)	0	6 (26)

1.2. Estado del VHB pretrasplante

En el momento del trasplante todos los pacientes presentaban positividad para el AgHBs, y sólo un paciente con hepatitis aguda grave era AgHBe positivo. El ADN del VHB era negativo en los 39 pacientes en los que se estudió desde que su medición fue posible en nuestro centro.

En 19 pacientes se inició tratamiento antiviral frente a VHB antes del trasplante. Siete pacientes fueron tratados con IFN y tres con famciclovir, sin que en ninguno de estos casos se consiguiera la negativización del AgHBs, si bien convirtieron a antiHBe. Desde la introducción a mediados de la década de 1990 de LAM, este tratamiento se generalizó y desplazó a IFN. Así, 13 de los 50 pacientes recibieron LAM antes del trasplante, incluyendo a 9 de los 10 últimos pacientes incluidos. El ADV sustituyó a LAM en dos pacientes que presentaron resistencia a esta y se añadió en un tercero. El tratamiento negativizó el ADN viral en todos los casos y se mantuvo negativo hasta el momento del trasplante (tabla 14).

En 8 pacientes, el donante presentaba positividad para el antiHBc, todos ellos trasplantados con posterioridad al año 2000 (tabla 14).

Tabla 14: Tratamiento del VHB antes del trasplante y donantes anti-core positivo, analizado globalmente y según la pauta de profilaxis de reinfección utilizada.

	Total trasplantados por VHB	Periodo 1 GGHI 1000 UI 1 año	Periodo 2 GGHI 2000 UI 1 año	Periodo 3 GGHI 2000 UI 2 años
Total (%)	50 (100)	20 (40)	7 (14)	23 (46)
Tratamiento del VHB pre-Tx (%)				
Total pacientes tratados	19 (38)	2 (10)	1 (14,3)	16 (69,6)
Pacientes tratados con*:				
IFN	7 (14)	2 (10)	0	5 (21,7)
Famciclovir	3 (6)	0	1 (100)	2 (8,7)
LAM	13 (26)	1 (5)	1 (100)	11 (47,8)
ADV	2 (4)	0	0	2 (8,7)
LAM+ADV	1 (2)	0	0	1 (4,3)
Donante anti-core+ (%)	8 (16)	0	0	8 (34,8)

*Se indican todos los tratamientos recibidos por los pacientes. Por ello, la suma de tratamientos con los diversos antivirales es mayor que el número total de pacientes.

1.3. Pautas inmunosupresoras utilizadas

La pauta inmunosupresora utilizada ha variado con el tiempo. Así, de los 20 pacientes trasplantados antes de 1997, en 18 el inhibidor de calcineurina utilizado fue CyA y sólo en 2 se usó TAC como inmunosupresor. En todos los casos se utilizaron corticoides y en 7 azatioprina se asoció a CyA. Sin embargo, desde 1997 todos los pacientes recibieron TAC acompañado de corticoides hasta 2001, cuando en parte de los pacientes comienza a asociarse MMF y anti-CD25 en pautas libres de corticoides, de forma que desde ese año 7 de los 23 pacientes reciben este régimen, en 6 de ellos el anti-CD25 usado fue daclizumab y en el otro basiliximab (tabla 15).

Veintidós pacientes presentaron al menos un episodio de rechazo agudo, en 4 de ellos fue preciso utilizar OKT3, el último caso en 1994, pudiendo los restantes controlarse con pulsos de corticoides (tabla 15).

Tabla 15: Distintas pautas de inmunosupresión utilizadas y tasas de rechazo, analizados globalmente y según la pauta de profilaxis de reinfección utilizada.

	Total trasplantados por VHB	Periodo 1 GGHI 1000 UI 1 año	Periodo 2 GGHI 2000 UI 1 año	Periodo 3 GGHI 2000 UI 2 años
Total (%)	50 (100)	20 (40)	7 (14)	23 (46)
Inmunosupresión inicial				
CyA (%)	18 (36)	18 (90)	0	0
+CEs	11 (61)	11 (61)		
+ CEs + azatioprina	7 (39)	7 (39)		
Tac (%)	32 (64)	2 (10)	7 (100)	23 (100)
+CEs	25 (78,1)	2 (100)	7 (100)	16 (69,6)
+MMF+anti-CD25	7 (21,9)	0	0	7 (30,4)
Rechazo agudo (%)	22 (44)	12 (60)	1 (14,3)	9 (39,1)
Necesidad de OKT3(%)	4 (8)	4 (33,3)	0	0

1.4. Profilaxis con GGHI +/- análogos de núcleos(t)ido y recidiva de la infección

En total la infección por el VHB recidivó en 14 (28%) de los 50 pacientes. La recidiva se produjo durante la administración de GGHI y se consideró fracaso de la profilaxis en 9 pacientes (18% del total). Se trató de 7 varones y 2 mujeres, con una edad media de 43,67 años, de los cuales 8 se trasplantaron por hepatopatía crónica y uno por insuficiencia hepática aguda grave. El tiempo medio desde el trasplante hasta la recidiva fue 6,11 meses (rango 2-12 meses). Tras un seguimiento medio de 96 meses postrasplante (desviación estándar 92,3, rango 5-217 meses), 5 pacientes fallecieron, 4 de ellos por la reinfección que evolucionó a hepatopatía crónica descompensada (tabla 16).

La recidiva de la infección se produjo tras la suspensión de GGHI en 5 pacientes, 3 hombres y 2 mujeres, con edad media de 44,6 años, 4 con hepatopatía crónica y 1 con insuficiencia hepática aguda grave. El tiempo medio de la recidiva fue 20 meses tras el trasplante y 8 tras la suspensión de GGHI (rango 3-16 meses) (tabla 16). En el último seguimiento, 106 meses desde el trasplante (desviación estándar

±70, rango 20-168 meses), un paciente había fallecido después de evolucionar a hepatopatía crónica como resultado de la recidiva, los restantes 4 pacientes estaban vivos y con una función normal del injerto.

Tabla 16: Incidencia de fracaso de la profilaxis (prfx) y de recidiva tras supresión de GGHI, analizados globalmente y según la pauta de profilaxis utilizada.

	Total trasplantados por VHB	Periodo 1 GGHI 1000 UI 1 año	Periodo 2 GGHI 2000 UI 1 año	Periodo 3 GGHI 2000 UI 2 años
Total (%)	50 (100)	20 (40)	7 (14)	23 (46)
Fracaso de prfx (%)	9 (18)	8 (40)	0	1 (4,3)
Tº desde trasplante media de meses (rango)	6,1 (2-12)	5 (2-12)		7
Total de pacientes que completan prfx (%)	41 (82)	12 (60)	7 (100)	22 (95,7)
Recidiva tras GGHI (%)	5 (12,2)	4 (33,3)	1 (14,3)	0
Tº desde fin GGHI media de meses (rango)	8 (3-16)	4,5 (3-16)	12	

Según el periodo analizado, en el Periodo 1 la profilaxis con 1000 UI de GGHI fracasó en 8 de los 20 pacientes (40%), con una mediana de 5 meses desde el trasplante (rango 2-12 meses). Otros 4 pacientes (20%) presentaron reinfección por VHB tras el año de profilaxis con GGHI, con una mediana tras el fin de profilaxis de 4,5 meses (rango 3-16 meses). En el Periodo 2 no se produjo ningún fracaso de la profilaxis, pero una paciente, la primera en que se aplicó esta pauta, presentó una recidiva 12 meses después de suspender GGHI. Fue tratada con LAM, a la que posteriormente se asoció ADV por falta de respuesta. En el Periodo 3, sólo 1 de los 23 pacientes tuvo fracaso de la profilaxis. Se trataba de un paciente de 48 años, trasplantado por hepatopatía crónica y hepatocarcinoma en julio de 2003. Era uno de los 3 pacientes que ya habían presentado resistencia a LAM previamente al trasplante, por lo que estaba en tratamiento con ADV. Siete meses después del trasplante presentó hipertransaminasemia y en el estudio siguiente se demostró positividad del AgHBs y más de 10 millones de copias/ml de ADN viral. Una biopsia hepática confirmó el daño tisular de origen viral. Se añadió LAM a ADV. El paciente falleció por

adenocarcinoma de pulmón a los 11 meses de trasplante (4 desde la recidiva), sin que diera tiempo a valorar la respuesta al tratamiento antiviral.

1.4.1. Eficacia de la profilaxis con GGHI, utilizando distintas dosis, en la prevención de la reinfección por VHB después del trasplante

En la serie de 50 pacientes trasplantados, se han utilizado dos dosis diferentes de GGHI en la fase de mantenimiento, 1000 UI en el periodo 1 y 2000 UI en los periodos 2 y 3. Para estudiar si el cambio de dosis tiene relación con el fracaso de la profilaxis, es decir, con la recidiva viral durante la administración de GGHI, se comparan los 20 pacientes que recibieron 1000 UI con los 30 que recibieron 2000 UI (tabla 17).

Las características basales de los pacientes no difieren entre ambos grupos. El hecho de que el grupo que utilizó 1000 UI abarque desde los inicios del trasplante hasta 1996 explica que el inhibidor de calcineurina utilizado en este periodo sea CyA en la mayoría de ellos, mientras que en todos los pacientes del segundo grupo, 2000 UI, se utilizó TAC.

El fracaso de la profilaxis fue más frecuente en los pacientes en los que se utilizó 1000 UI que en la pauta de 2000 UI (40% frente a 3,3%, $p=0,03$). Comparando los valores de antiHBs alcanzados durante la profilaxis, se demuestra que con 1000 UI la media es 102,37, apenas superior a 100 UI/L (considerado umbral de protección), con el 62% de las mediciones por debajo de este valor, mientras que con 2000 UI la media fue 269,6 UI/L y sólo un 3,6% de las mediciones fue menor de 100 UI/L.

El uso de análogos de nucleos(t)ido junto a GGHI, casi anecdótico en el primer grupo (1 paciente), se generalizó posteriormente, de forma que en el segundo grupo 26 pacientes (86,7%) recibieron profilaxis asociada.

El análisis univariante encuentra significación estadística en la relación entre fracaso y dosis de GGHI ($p=0,03$), así como en la media ($p=0,01$) y mediana ($p=0,015$) de las mediciones de antiHBs. En el porcentaje de mediciones de antiHBs < 100 U/L alcanza una $p= 0,005$. También el uso concomitante de análogos encontró diferencia significativa en relación con el fracaso ($p= 0,081$).

Tabla 17. Profilaxis con 1000 UI frente a 2000 UI. Éxito de la profilaxis

	1989-1996 GGHI 1000 UI	1997-2005 GGHI 2000 UI	p
Total (%)	20 (40)	30 (60)	
Sexo (%)			0,636
Varón	14 (70)	24 (80)	
Mujer	6 (30)	6 (20)	
Edad media de años (rango)	41,8 (20-61)	45,7 (22-66)	0,285
Etiología (%)			
Cirrosis	17 (85)	29 (96,7)	0,338
Sin HCC	16 (14,1)	21 (72,4)	
Con HCC	1 (5,9)	8 (27,6)	0,115
Quimioterapia	0	3 (37,5)	1
Fulminante	3 (15)	1 (3,3)	0,338
Coinfección (%)			
VHD	3 (15)	7 (23,3)	0,718
VHC	3 (15)	4 (13,3)	1
VHC+VHD	0	1 (6,5)	
Patología asociada (%)			
Alcohol	4 (20)	6 (20)	1
Tabaco	7 (35)	10 (33,3)	1
Inmunosupresión inicial (%)			0,01
CyA	18 (90)	0	
+CEs	11 (61)		
+CEs+Azatioprina	7 (39)		
TAC	2 (10)	30 (100)	
+CEs	2 (100)	23 (76,7)	
+MMF+CD25	0	7 (23,3)	
Rechazo agudo (%)	12 (60)	10 (33,3)	0,116
Necesidad de OKT3 (%)	4 (33,3)	0	
Título de anti-s durante profilaxis (%)			
Media (UI/L)	102,37	269,62	0,01
Mediana (UI/L)	72,35	223	0,015
%antiHBs mensuales<10UI/L	62	3,6	0,005
Profilaxis con análogos de nucleósidos/nucleótidos(%)	1 (5)	26 (86,7)	0,08
Fracaso de profilaxis (%)	8 (40)	1 (3,3)	0,03

1.4.2. Seguridad de la retirada de GGHI en pacientes en los que fue eficaz la profilaxis

Hasta el año 2000 la profilaxis con GGHI, ya fueran 1000 o 2000 UI, se mantenía durante el primer año postrasplante, para suspenderse después. A partir de este año, se extendió la terapia con GGHI durante el segundo año postrasplante. Para estudiar el efecto que esta prolongación ha tenido en la recidiva de la infección tras la suspensión de GGHI, se han comparado los pacientes que completaron un año de profilaxis (periodos 1 y 2) con aquellos en los que la GGHI se mantuvo dos años (periodo 3) (tabla 18).

Como en el análisis previo, los datos pretrasplante de los pacientes son similares en ambos grupos. Nuevamente, el grupo de GGHI durante 12 meses se trató mayoritariamente con CyA (57,9%), mientras que todos los pacientes que recibieron GGHI durante 24 meses recibieron TAC.

La recidiva apareció tras la suspensión de GGHI en 5 (26,3%) de los pacientes que recibieron GGHI durante 12 meses, frente a ninguno de los que la recibieron durante 24 meses ($p=0,016$).

Todos los pacientes en la pauta profiláctica con GGHI 24 meses recibieron análogos de nucleos(t)ido, frente a 3 (15,8%) del grupo primero, de esta forma, igual que pasa con el tiempo de GGHI, los pacientes con análogos no presentaron ningún caso de recidiva, frente al 31,3% de pacientes que no recibieron análogos ($p=0,06$).

Tabla 18. Profilaxis 1 año frente a 2 años. Recidiva tras retirada de GGHI

	1989-2000 GGHI 1 año	2001-2005 GGHI 2 años	p
Total (%)	19	22	
Sexo (%)			1
Varón	14 (73,7)	17 (77,3)	
Mujer	5 (26,3)	5 (22,7)	
Edad	41,74 (22-59)	46,41 (22-66)	0,7
media de años (rango)			
Etiología (%)			
Cirrosis	16 (84,2)	22 (100)	0,091
Hepatocarcinoma (total)	1 (6,2)	7 (31,8)	0,081
Fulminante	3 (15,8)	0	0,091

Tabla 18 (cont.). Profilaxis 1 año frente a 2 años. Recidiva tras retirada de GGHI

	1989-2000 GGHI 1 año	2001-2005 GGHI 2 años	p
Total (%)	19	22	
Coinfección (%)			
VHD	3 (15,8)	6 (27,3)	0,61
VHC	3 (15,8)	4 (18,2)	0,8
VHC+VHD	0	1 (4,5)	
Patología asociada (%)			
Alcohol	2 (10,5)	6 (27,3)	0,34
Inmunosupresión inicial (%)			
CyA	11 (57,9)	0	0,00
+CEs	7 (63,6)		
+CEs+Azatioprina	4 (36,4)		
TAC	8 (42,1)	22 (100)	
+CEs	8 (100)	15 (68,2)	
+MMF+CD25	0	7 (31,8)	
Rechazo agudo (%)	11 (57,9)	9 (40,9)	
Necesidad de OKT3	3 (27,3)	0	
Profilaxis con análogos de nucleósidos/nucleótidos (%)	3 (15,8)	22 (100)	0,06
Recidiva tras interrupción de la profilaxis (%)	5 (26,3)	0	0,016

1.5. Eficacia de la vacunación frente al VHB en pacientes en los que se suspende la profilaxis con GGHI

Veintidós 22 pacientes de los 50 estudiados (44%) han iniciado vacunación desde el año 2000 y de ellos 13 (59% de los que inician vacunación, 26% del total de pacientes) o bien completaron los tres ciclos del protocolo de vacunación o bien obtuvieron títulos por encima de 10 UI/L. En estos 22 pacientes se incluyen 2 del periodo 1, otros 5 pacientes entre 1996 y 2000, del periodo 2, y los 15 restantes trasplantados después de 2001 y por tanto del periodo 3. Dentro de este último grupo, más reciente, los últimos pacientes incluidos en el estudio aún no completaron el primer ciclo de vacunación.

De estos 13 pacientes que, o bien completaron los tres ciclos del protocolo de vacunación, o bien obtuvieron títulos por encima de 10 UI/L; siete (53,8%) respondieron a la vacunación. Ninguno de los 2 pacientes del periodo 1, y cuya vacunación se inició 13 y 15 años después del trasplante, consiguieron títulos de antiHBs por encima de 10 UI/L, si bien no completaron los tres ciclos al final del seguimiento. De los 5 pacientes del periodo 2, 4 (80%) presentaron títulos de antiHBs superiores a 10 UI/L y en un quinto paciente no fue efectiva tras tres ciclos. Por último, de los 15 pacientes del periodo 3, que iniciaron el protocolo de vacunación, 3 respondieron a la vacunación; 5 completaron los tres ciclos sin éxito y otro paciente obtuvo tras la vacunación títulos superiores a 10 UI/L, pero los perdió en el seguimiento y no se ha considerado como vacunación efectiva. El resto aún no ha completado los tres ciclos.

La respuesta al primer ciclo de vacunación fue del 9,1%, puesto que únicamente 2 pacientes respondieron, a los 31 y 41 meses después del trasplante (19 y 29 meses tras el fin de la profilaxis, pues los 2 pacientes recibieron GGHI únicamente durante el primer año postrasplante).

De los 20 pacientes restantes, 14 recibieron el segundo ciclo de vacunación y 4 (28,6%) respondieron a este segundo ciclo, 2 de ellos del periodo 2 respondieron a los 97 y 55 meses del trasplante (85 y 43 desde la suspensión de la GGHI) y 2 del periodo 3 a los 52 y 67 meses después del trasplante (y 28 y 43 meses después de suspenderse GGHI).

Por último, 7 pacientes completaron el tercer ciclo de vacunación, sólo 1 (14,3%) respondió, un paciente trasplantado en 2003, con 2 años de GGHI y que consiguió títulos de antiHBs superiores a 10 UI/L en el mes 60 postrasplante, 36 meses tras la suspensión de la GGHI. (figura 23).

En los 7 pacientes que respondieron, los valores de antiHBs al final de la vacunación fueron 16, 1001, 62, 87, 93, 16 y 516 UI/L, respectivamente, con una mediana de 87 UI/L. El tiempo medio desde el trasplante al inicio de la vacunación fue de 41,9 meses (rango 20-90 meses) y desde la suspensión de GGHI 24,7 meses (rango 6-78 meses). Estos 7 pacientes tienen un seguimiento medio de $89,17 \pm 26,38$ meses desde el trasplante y de $33,17 \pm 28,76$ meses después de la vacunación efectiva. Todos los pacientes están vivos, con injerto normofuncionante y con una mediana de antiHBs de 71 UI/L (rango 43-933 meses).

Total de pacientes: 50

Pacientes que iniciaron vacunación: 22 (44%)

Pacientes que completaron 3 ciclos: 13 (59%)

Pacientes con vacunación efectiva tras 3 ciclos: 7 (53,8%)

Pacientes con vacunación no efectiva tras 3 ciclos: 6 (46,2%)

Pacientes en pauta de vacunación: 9 (41%)

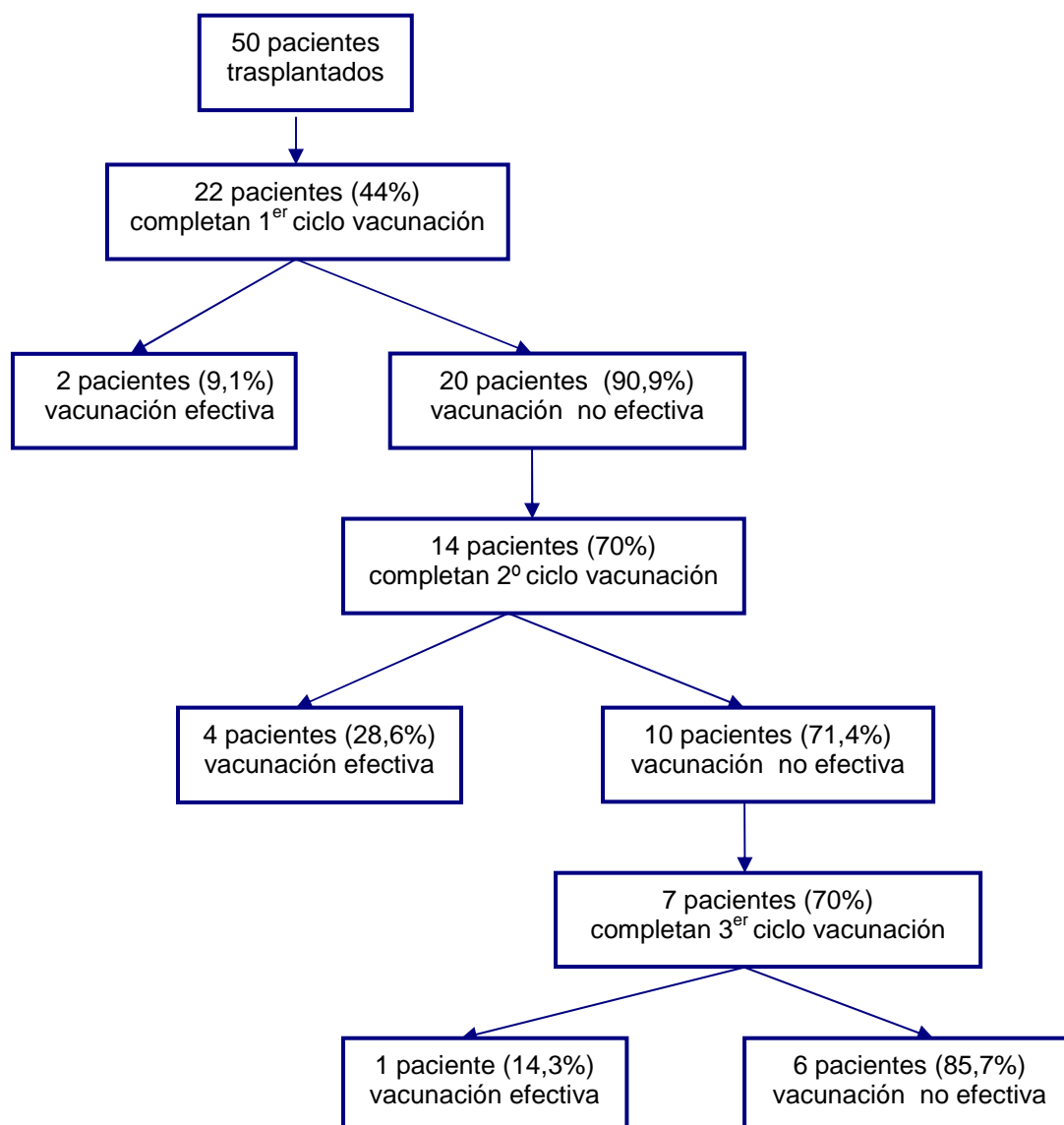


Figura 23: Vacunación en pacientes trasplantados

1.6. Seguimiento de los pacientes

El tiempo de seguimiento medio postrasplante fue de 92 meses (desviación estándar $\pm 62,3$ meses, rango 5-232 meses, 32 pacientes con un seguimiento superior a los 5 años y 16 por encima de los 10 años). Cuarenta pacientes, el 80%, seguían vivos (figura 24). La supervivencia actuarial a los 1, 3, y 5 años fue de 96, 88, y 80%, respectivamente. De los 10 pacientes fallecidos, 5 lo fueron por una hepatopatía crónica descompensada causada por la recidiva del VHB, 4 de ellos por fracaso de la profilaxis y uno por recidiva tras la retirada de GGHI (figura 25). La supervivencia fue mayor en los pacientes que no recidivaron frente a los que sí presentaron recidiva de VHB ($p=0,03$) (figura 26).

La tabla 19 recoge la situación a final del seguimiento, las pautas inmunosupresoras utilizadas y el tratamiento frente al VHB, el cual se mantenía en 22 de los pacientes.

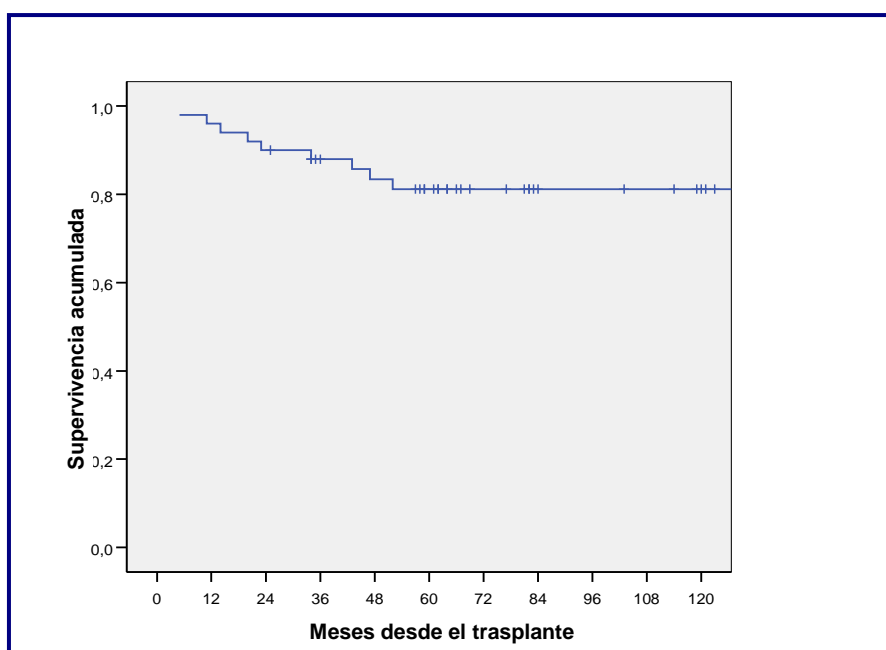


Figura 24. Supervivencia de los 50 pacientes estudiados en este trabajo

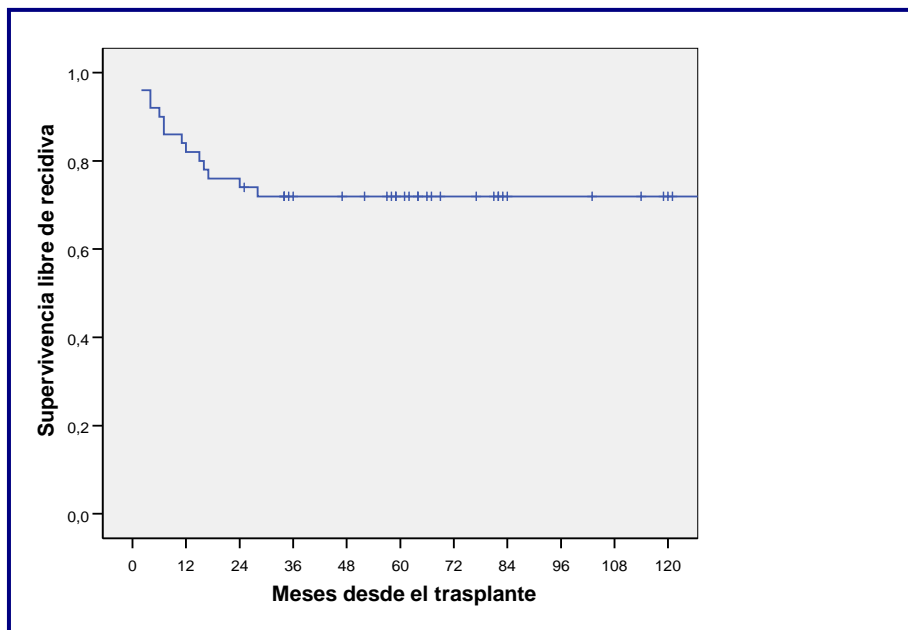


Figura 25. Supervivencia libre de recidiva de los 50 pacientes estudiados

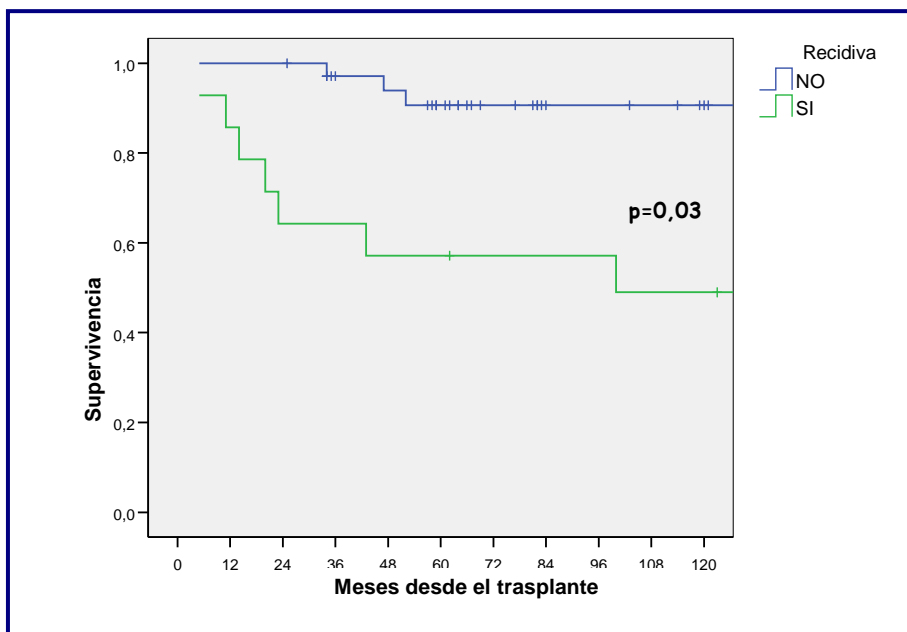


Figura 26. Supervivencia de los pacientes que no presentan recidiva frente a los que recidivan

Tabla 19: Estado de los pacientes al final de seguimiento, analizados globalmente y según la pauta de profilaxis de reinfección utilizada.

	Total trasplantados por VHB	Periodo 1 GGHI 1000 UI 1 año	Periodo 2 GGHI 2000 UI 1 año	Periodo 3 GGHI 2000 UI 2 años
Total (%)	50 (100)	20 (40)	7 (14)	23 (46)
T ^o desde trasplante media de meses (\pm DE)	92 (\pm 62,3)	127 (\pm 80)	106 (\pm 33,24)	57 (\pm 19,8)
Vivo (%)	40 (80)	13 (65)	6 (85,7)	21 (91,3)
Muerto por VHB (% del total de pacientes)	5 (10)	5 (25)	0	0
(% de los fallecidos)	50	71,4	0	0
Recidiva HCC (%)	1 (2)	0	0	1 (4,3)
Pacientes vivos				
Última inmunosupresión utilizada (%)				
CyA	5 (12,5)	5 (38,5)	0	0
TAC	20 (50)	1 (7,7)	5 (83,3)	14 (66,7)
MMF	8 (20)	6 (46,1)	1 (17,7)	1 (4,8)
TAC+MMF	5 (12,5)	1 (7,7)	0	4 (19)
Everolimus	2 (5)	0	0	2 (9,5)
En tratamiento con antivirales (%)				
	16 (40)	3 (23,1)	1 (28,6)	12 (57,1)
LAM	10 (62,5)	1 (33,3)	0	9 (75)
LAM+ADV	4 (25)	1 (33,3)	1 (50)	2 (16,7)
ETV	2 (12,5)	1 (33,3)	0	1 (8,3)

2. Seguridad de la utilización de donantes antiHBc positivo

Desde 1998 hasta febrero de 2006, se han trasplantado en nuestro centro 221 pacientes, de ellos en 26 (11,8%) el donante presentaba positividad para el antiHBc. Dentro de este grupo de pacientes se puede realizar una división entre el subgrupo que presentaba hepatopatía por VHB antes del trasplante, y que fue el motivo del mismo, y aquellos que no la padecían. El primer subgrupo, con AgHBs positivo en el momento del trasplante, engloba a 8 pacientes ya descritos previamente en el apartado de pacientes trasplantados por VHB, y no se analizarán aquí.

Otro subgrupo de 18 pacientes, aquel sin actividad viral por el VHB en el momento del trasplante, recoge a su vez pacientes con distintas características. Por una parte, 7 pacientes que presentaban en el momento del trasplante una serología compatible con contacto previo con el VHB, con antiHBc positivo en 2, antiHBs positivo en 3 (sin que dispongamos de información sobre vacunación previa en ellos), y ambos anticuerpos positivos en otros 2 pacientes. Por otra parte, 11 pacientes con una serología frente al VHB negativa, sin contacto previo con el virus. En la tabla 20 se recogen las características de estos 18 pacientes.

Tabla 20: Características de los pacientes trasplantados, con donante antiHBc positivo

	Sexo/ Edad	Patología	AntiHBc receptor	AntiHBs receptor	AntiHBs donante	Profilaxis	Recidiva VHB (Tº desde Tx)	Seguimiento ¹ (meses)
1	V/59	Alcohol+HCC	+	+	+	GGHI*	NO	101
2	V/52	Alcohol	+	+	-	NO	NO	98
3	M/62	CBP	+	-	+	NO	NO	92
4	V/62	Alcohol	+	-	-	GGHI*+LAM	NO	50
5	V/35	Alcohol+B/C ²	-	+	-	NO	SI (24m)	90 (Col escl 2ª ³)
6	M/61	VHC+HCC	-	+	+	NO	NO	63
7	V/57	VHC	-	+	-	NO	NO	51 (rec. VHC)
8	V/51	VHC+HCC	-	-	+	GGHI*	NO	93
9	V/52	Criptogénica	-	-	+	GGHI*+LAM	NO	64 (fib. pul. ⁴)
10	V/61	Alcohol	-	-	+	GGHI**	NO	48 (rec. VHC)
11	M/43	Alcohol	-	-	+	GGHI**+LAM	NO	28
12	M/61	CBP	-	-	-	NO	SI (10m)	16 (rec. VHB)
13	V/53	VHC+HCC	-	-	-	GGHI*	SI (10m)	47
14	V/47	Alcohol+HCC	-	-	-	GGHI**+LAM	NO	36
15	M/49	ColangioCar ⁵	-	-	-	NO	SI (15m)	105 (rec.tumoral)
16	V/38	Budd Chiari	-	-	+	GGHI**+LAM	NO	64
17	V/64	VHC+Alcohol	-	-	-	GGHI**+LAM	NO	27
18	V/44	VHC+HCC	-	-	-	GGHI**+LAM	SI (30m)	42

* GGHI 2000 UI intramusculares al mes, durante 12 meses

**GGHI 2000 UI intramusculares al mes, durante 24 meses

¹ Entre paréntesis, causa de muerte en los pacientes fallecidos: rec: recidiva

²B/C: Síndrome de Budd Chiari; ³Col escl 2ª: Colangitis esclerosante secundaria a estenosis de la vía biliar; ⁴Fib. pul.: Fibrosis pulmonar; ⁵ColangioCar: Colangiocarcinoma.

2.1. Receptor antiHBc positivo

Ninguno de los 4 pacientes antiHBc positivos (2 antiHBs negativos, 2 antiHBs positivos) presentó infección por VHB. Dos de ellos recibieron profilaxis (uno antiHBs negativo, otro antiHBs positivo). Sin embargo, no se alcanzó diferencia significativa con los receptores antiHBc negativos ($p=0,278$).

2.2. Receptor antiHBc negativo, antiHBs positivo

Tres pacientes eran antiHBs positivo, antiHBc negativo, ninguno de ellos recibió profilaxis, y sólo uno de ellos positivó el AgHBs. Se trataba de un paciente con hepatopatía crónica enólica y síndrome de Budd-Chiari, con antiHBs positivo (y niveles por encima de 10 UI/L pretrasplante) y antiHBc negativo, que presentó positividad para el AgHBs a los 24 meses del trasplante, por lo que se inició tratamiento con LAM, consiguiendo negativizar el ADN. El paciente también había desarrollado una colangitis esclerosante secundaria a patología de la vía biliar y acabó evolucionando a hepatopatía crónica. Falleció en mayo de 2008 debido a hemorragia digestiva por varices esofágicas.

2.3. Receptor antiHBc y antiHBs negativos

Once pacientes antiHBs y antiHBc negativos recibieron un órgano de un donante antiHBc positivo. En total desarrollaron infección por VHB 4 pacientes (36%). Nueve de ellos recibieron profilaxis con GGHI y 6 con LAM añadida, a pesar de la cual 2 pacientes positivaros AgHBs. En el primer paciente, con un fracaso de profilaxis a los 10 meses del postrasplante, se inició LAM, que no había recibido, con negativización del ADN a los 6 meses y sin evidencia de positivización en las siguientes revisiones. El segundo paciente presentó positivación de AgHBs 30 meses postrasplante, 6 tras la suspensión de GGHI y LAM, y con el antecedente de contacto sexual de riesgo, por lo que no se puede descartar una primoinfección. Inició ETV en marzo de 2008.

Los dos pacientes que no recibieron profilaxis sufrieron infección por VHB, 15 y 10 meses tras el trasplante, por la que recibieron LAM. Uno de los pacientes falleció por la infección a los 16 meses postrasplante, 6 meses tras el diagnóstico. El otro paciente también falleció, casi nueve años tras el trasplante, por recidiva de colangiocarcinoma. El ADN viral se había negativizado al año de tratamiento con LAM, sin replicación en los posteriores controles realizados.

2.4. Donante antiHBs positivo

Ninguno de los 8 pacientes que recibieron un órgano de un donante antiHBc y antiHBs positivos, presentó la infección, incluyendo a 2 pacientes que no recibieron profilaxis, mientras que la presentaron el 50 % de los pacientes en el que el donante era antiHBc positivo, antiHBs negativo ($p=0,036$), si bien es cierto que 2 de los 5 pacientes que recidivaron en este grupo fueron los que no recibieron profilaxis a pesar de ser el receptor negativo para antiHBs y antiHBc y un tercero es el paciente que recidivó a los 42 meses y en el que es posible que se trate de una primoinfección.

2.5. Profilaxis en pacientes trasplantados con donante antiHBc positivo

La profilaxis se inició en 11 pacientes, en todos con 2000 UI de GGHI intramuscular, en 6 durante 12 meses y en 5 durante 24 meses. En el primer grupo hubo un fracaso de profilaxis; de aquellos que recibieron 24 meses de profilaxis solo uno positivo el AgHBs 30 meses postrasplante, pero, como se ha dicho, existe la duda de que fuera una primoinfección. Este paciente es también el único que se infectó habiendo sido tratado con LAM, aunque se había suspendido junto a GGHI por decisión médica.

Si bien sólo presentaron la infección por VHB el 18,2% de los pacientes que recibieron GGHI, frente al 42,9% de los que no la recibieron, no se alcanzó diferencia estadística ($p=0,326$), presumiblemente por el bajo número de positivizaciones (2 y 3 pacientes, respectivamente). De similar forma, tampoco se alcanzó significación estadística en aquellos en los que se utilizó LAM (1 de 7 pacientes, 14,2%) frente a los que no la utilizaron (4 de 11 pacientes, 36,4%).

3. Evolución de la recidiva y la infección de novo por VHB postrasplante

3.1. Características de la infección por VHB postrasplante

De los 536 pacientes que recibieron un trasplante de hígado durante el periodo estudiado de 20 años (marzo 1986- mayo 2006), 33 (6%) presentaron una infección activa por VHB en el injerto. Estos 33 pacientes comprenden un grupo heterogéneo, por una parte los 16 casos de recidiva de la infección en pacientes trasplantados por VHB y por otra los pacientes con infección por VHB de novo, incluyendo 5 infecciones de novo en pacientes con donante antiHBc positivo y otros 12 pacientes sin este antecedente, en 5 de ellos el antiHBc del donante era negativo y los otros 7 se trasplantaron en la época en que no se determinaba el antiHBc del donante.

La tabla 21 recoge los datos epidemiológicos de estos 33 pacientes, así como la etiología basal que presentaban al trasplante y la inmunosupresión utilizada al inicio. La relación varón/mujer, 24 y 9, y la edad media, 42 años, son similares a la población general trasplantada. Cabe destacar la variedad de etiologías que presentaban los pacientes que no se trasplantaron por VHB, con predominio de la hepatopatía crónica por VHC y la enólica. En lo referente a la inmunosupresión, el hecho de que haya un predominio de pacientes trasplantados en la década de los noventa explica el mayor porcentaje de pacientes en los que la CyA fue el anticalcineurítico de elección.

Tabla 21: Características generales de los pacientes con infección por VHB postrasplante

	Total	Infecciones de novo	Recidiva
Total (%)	33	17 (41,5)	16 (48,5)
Sexo (%)			
Varón	24 (72,8)	12 (70,5)	12 (75)
Mujer	9 (27,2)	5 (29,5)	4 (25)
Edad media de años (rango)	42,1 (17-63)	43 (17-63)	41 (18-61)

Tabla 21 (continuación): Características generales de los pacientes con infección por VHB postrasplante

	Total	Infecciones de novo	Recidiva
Total (%)	33	17 (41,5)	16 (48,5)
Patología de base(%)			
VHB	11 (33,3) ¹	0	11 (68,75) ¹
VHB+HCC	1 (3)	0	1 (6,25)
VHB+VHD	1 (3)	0	1 (6,25)
VHB+VHC	1 (3)	0	1 (6,25)
VHB+Alcohol	1 (3)	0	1 (6,25)
VHB+VHD+Alcohol	1 (3)	0	1 (6,25)
VHC	2 (6,1)	2 (11,7)	0
VHC+HCC	2 (6,1)	2 (11,7)	0
Alcohol	3 (9,1)	3 (17,6)	0
Autoinmune	3 (9,1)	3 (17,6)	0
CBP	2 (6,1)	2 (11,7)	0
Colangiocarcinoma	2 (6,1)	2 (11,7)	0
Otros	3 (9,1)	3 (17,6) ²	
Donante anti-HBc + (%)	5 (15,1)	5 (100) ³	0
Inmunosupresión inicial (%)			
CyA+CEs+/-AZA	24 (72,7)	12 (70,5)	12 (75)
TAC+CEs	9 (27,3)	5 (29,5)	4 (25)
Rechazo agudo (%)	15 (45,5)	6 (35,3)	9 (27,3)

¹ De ellas, 2 por IHAG

² Displasia, déficit de Alfa 1 antitripsina y Budd-Chiari + alcohol

³ Se desconoce si el donante era antiHBc+ en 7 de los 12 pacientes.

La infección por el VHB se diagnosticó una media de 14,6 meses (mediana de 12 meses) después del trasplante (tabla 22), con un rango de valores muy amplio, que abarca de los 2 a los 37 meses. Las recidivas aparecieron antes que las infecciones de novo (10,6 frente a 18,35 meses, $p=0,015$). El diagnóstico se realizó generalmente

al detectarse una elevación de las transaminasas durante el seguimiento de los pacientes, sólo 4 pacientes (12,1%) desarrollaron clínica sugestiva de hepatitis aguda, de ellos 3 en el grupo de recidiva del VHB. Así mismo 4 pacientes fueron diagnosticados por la serología de control, antes de que se alterase la bioquímica hepática. El diagnóstico se basó en la positividad del AgHBs en todos los pacientes y en la detección del ADN viral desde que esta técnica se pudo realizar (28 de los 33 pacientes) y se confirmó con biopsia hepática en 26 de los 33 pacientes (78,8%). El AgHBe fue positivo en el mismo número de pacientes, 26, incluyendo todos los que presentaron infección de novo, pero sólo en el 56% de las recidivas ($p=0,004$).

Tabla 22. Diagnóstico de la infección por VHB postrasplante

	Total	Infecciones de novo	Recidiva
Total (%)	33	17 (41,5)	16 (48,5)
Tº desde el trasplante media de meses (rango)	14,6 (2-37)	18,35 (7-37)	10,63 (2-28)
Diagnóstico (%)			
Clínica	4 (12,1)	1 (5,9)	3 (18,8)
Bioquímica	29 (87,9)	15 (88,3)	14 (87,5)
AgHBe	26 (78,8)	17 (100)	9 (56)
AgHBs	33 (100)	17 (100)	16 (100)
ADN	28 (84,5)*	16 (94,1)*	12 (75)*
Biopsia realizada	26 (78,8)	12 (70,5)	14 (87,5)

*Fue positivo en todos los que se realizó, en el resto no se disponía de la técnica

3.2. Tratamiento de la infección por VHB postrasplante

Todos los pacientes salvo 3 recibieron tratamiento antiviral. Las excepciones son un paciente trasplantado por cirrosis enólica con infección de novo 26 meses tras el trasplante y que hizo una seroconversión espontánea a antiHBs; otro paciente trasplantado en octubre de 1996 por una hepatitis aguda grave por VHB, que desarrolló una recidiva a los 2 meses del trasplante, a pesar de profilaxis con GGHI, por la cual falleció 3 meses después, mientras se esperaba la autorización para

tratamiento compasivo con LAM y un último paciente cuyo seguimiento se perdió al mes del diagnóstico por cambio de centro.

3.2.1 Tratamiento con interferón

Los 30 pacientes restantes iniciaron algún tratamiento frente al VHB, determinado por los fármacos antivirales disponibles en aquel momento. Así, 11 pacientes fueron tratados con IFN, todos ellos antes de 1995. Dos pacientes presentaban infección de novo, los otros 9 pacientes habían sido trasplantados por cirrosis por VHB y sufrieron una recidiva viral. Cinco de los pacientes eran AgHBe positivo, el ADN se pudo determinar en 7.

De los 11 pacientes, 4 respondieron con negativización del ADN viral en 3 -en los que se disponía de esta técnica-, entre 5 y 8 meses tras iniciar el tratamiento y con positivización de antiHBs a los 12 y 14 meses en 2 casos. Estos 4 pacientes suspendieron el tratamiento y no han presentado rebrote de la carga viral tras un seguimiento medio de 158,25 meses (rango 55-220 meses).

De los otros 7 pacientes, 3 fallecieron en los 2 meses siguientes a la recidiva como consecuencia de esta. A otro paciente se le añadió famciclovir, con lo que negativizó ADN y seroconvirtió a antiHBs 15 meses después. En la última revisión, 14 años tras el trasplante y 13 desde la recidiva, el paciente mantiene antiHBs positivo. En otro paciente se cambió IFN por famciclovir y posteriormente LAM, y otros dos directamente a LAM (figura 27).

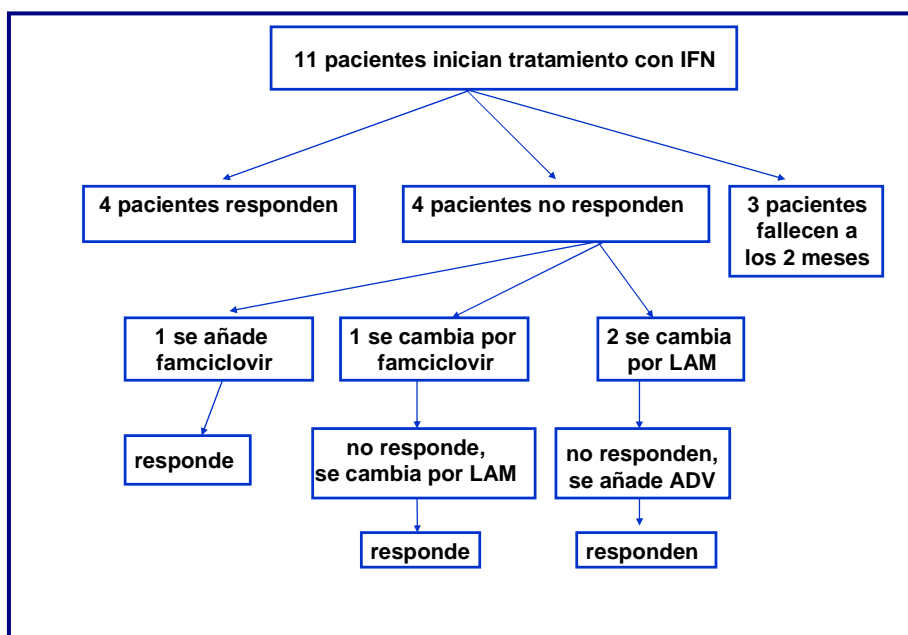


Figura 27. Tratamiento con IFN de la infección por VHB postrasplante

3.2.2 Tratamiento con famciclovir

El famciclovir se usó como antiviral de inicio en un único paciente, trasplantado en 1996 por una cirrosis VHB y VHD, que había sido tratado previo al trasplante con IFN y, por fracaso terapéutico, con LAM que mantuvo postrasplante. El paciente presentó una recidiva a los 11 meses de la cirugía, durante la profilaxis con 1000 UI de GGHl mensuales, y falleció por ella 3 meses después, a pesar del antivírico.

Como fármaco de segunda línea, el famciclovir se utilizó en tres pacientes. En dos casos en pacientes con recidiva y sin respuesta a IFN, durante 1995 y 1996. En uno de ellos se añadió, como se ha descrito previamente, y en otro se sustituyó, sin que respondiera al tratamiento, por lo que se suspendió y se inició LAM. Por último, a un paciente con hepatitis por VHB de novo, que no había respondido a LAM, se le sustituyó esta por famciclovir en 1999, con negativización del ADN viral a los 6 meses. En el último seguimiento, en el año 2000, el ADN permanecía indetectable.

3.2.3 Tratamiento con lamivudina

Con la aparición de LAM en la segunda mitad de la década de 1990, tanto IFN como famciclovir dejaron prácticamente de utilizarse en el paciente trasplantado. En total, 20 de los 33 pacientes (60,6%) recibieron LAM como tratamiento de la hepatitis por VHB postrasplante. De ellos, en 17 se utilizó como tratamiento inicial, en 2 tras el fracaso del IFN y en un último caso como sustitución de famciclovir por respuesta incompleta. Un único paciente había recibido LAM antes del trasplante, un varón trasplantado en 2003, a los 43 años, por cirrosis por VHB y hepatocarcinoma. Antes del trasplante, este paciente había recibido IFN, después LAM y finalmente ADV por resistencia a LAM. Seguía con ADV como profilaxis, pero a los 7 meses esta fracasó y, ante la evidencia serológica de recidiva, se sustituyó ADV por LAM a pesar del fallo previo de este tratamiento, dado que, en ese momento no había otras opciones terapéuticas. El tratamiento no fue eficaz y tres meses después se reintrodujo ADV añadido a LAM, con lo que la carga viral descendió 1 logaritmo a los 3 meses. El paciente falleció por un adenocarcinoma de pulmón a los 11 meses del trasplante.

De los 20 pacientes tratados, en 3 el seguimiento tras la introducción de LAM fue menor de 6 meses, pues fallecieron antes (uno por la recidiva, otro por colangitis y un último por adenocarcinoma de pulmón). De los 17 restantes, 13 (76,5%) presentaron respuesta al análogo. La LAM se inició una mediana de 18 meses después del trasplante (rango 7-122 meses), en 6 de ellos en el momento del diagnóstico de la recidiva y los 7 restantes una mediana de 11 meses después (rango 3-96 meses), en 3 se había realizado tratamiento previamente con IFN sin éxito. La

negativización del ADN sucedió una media de 7 meses tras iniciar tratamiento (rango 3-24 meses), con 10 pacientes en los 6 meses primeros.

Nueve de los 13 pacientes (69,3%) con respuesta inicial a LAM mantuvieron la respuesta tras un seguimiento medio de 116 meses (rango 43-472 meses) desde el trasplante; de 74 meses (15-195 meses) desde el diagnóstico de la recidiva; y de 61,7 meses (15-106 meses) desde el inicio de LAM. En tres pacientes hubo seroconversión a antiHBs. Cinco pacientes fallecieron durante el seguimiento, uno de ellos por complicaciones de la hepatopatía crónica secundaria a la recidiva y a una colangitis biliar secundaria.

Otros 4 pacientes con respuesta inicial a LAM presentaron rebrote virológico durante el seguimiento (30,7%), una media de 42,5 meses (rango 7-64 meses) después de su inicio. En uno de ellos se sustituyó LAM por ADV y en los otros 3 se añadió. Sólo uno de los pacientes falleció, por hepatopatía crónica secundaria a la recidiva del VHB y del VHC que presentaba.

Finalmente, otros 4 pacientes no respondieron de inicio a LAM. Uno de ellos fue el que recibió famciclovir como fármaco de segunda línea, a los otros 3 se añadió ADV. Ninguno falleció por la recidiva del VHB (figura 28).

De los 6 pacientes trasplantados por VHB con recidiva tratada con LAM y seguimiento superior a 6 meses; 5 respondieron inicialmente a la misma, pero 3 se hicieron posteriormente resistentes (el 75% del total de resistentes). Es llamativo que los 3 pacientes receptores de un órgano antiHBc positivo que presentaron infección por VHB postrasplante y fueron tratados más de 6 meses, respondieran y mantuviesen la carga viral indetectable durante todo el seguimiento.

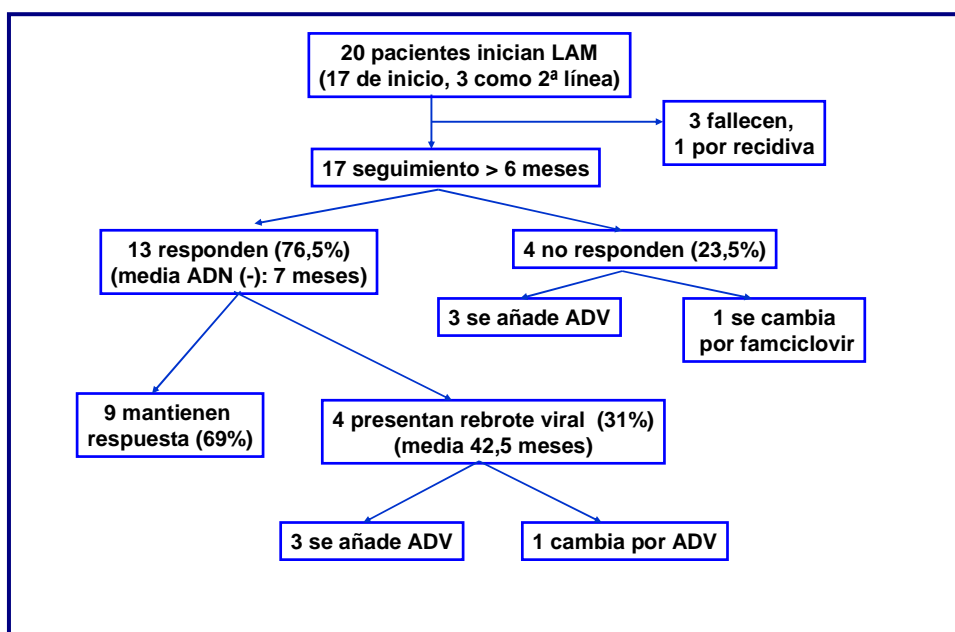


Figura 28. Tratamiento con LAM de la infección por VHB postrasplante

3.2.4 Tratamiento con adefovir

El ADV es el segundo análogo de nucleós(t)idos comercializado y existe menos experiencia que con LAM en el paciente trasplantado. En ningún paciente de nuestra serie fue el tratamiento inicial de la recidiva. En total se ha utilizado en 7 pacientes, 3 hepatitis de novo y 4 recidivas, todos ellos en tratamiento previo con LAM (figura 29).

En 6 casos se añadió a LAM cuando el paciente no había respondido o habían aparecido resistencias. En 4 pacientes se negativizó la carga viral. No hubo evidencia de resistencias virales tras un seguimiento de 162 meses postrasplante (rango 77-217 meses), 150 meses desde el diagnóstico de la recidiva (69-213 meses) y 48,25 meses tras la introducción de ADV (3-74 meses).

En otros 2 pacientes la viremia descendió más de 2 logaritmos, sin alcanzar la negativización tras un año de tratamiento, por lo que se sustituyó por TNF.

Sólo en un paciente se realizó la sustitución de LAM por ADV, aunque posteriormente se reintrodujo LAM por respuesta incompleta. El ADV tuvo que ser retirado por insuficiencia renal. A este paciente se le cambió el tratamiento por ETV.

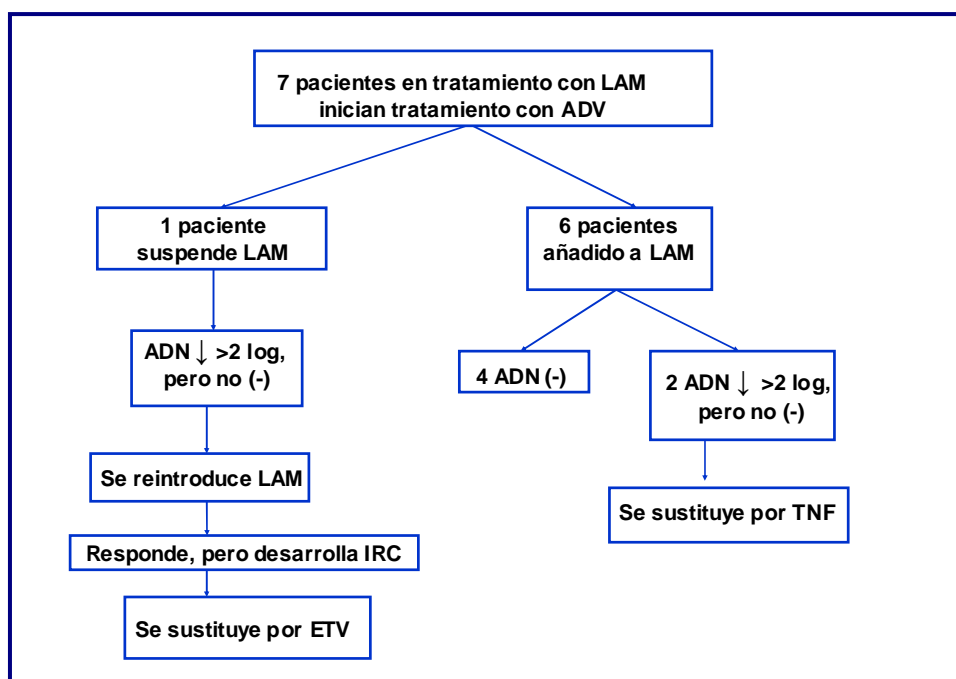


Figura 29. Tratamiento con ADV de la infección por VHB postrasplante

3.2.5 Tratamiento con otros análogos

Con los nuevos análogos de nucleós(t)ido, de aparición en los últimos años, no se tiene todavía apenas experiencia en el paciente trasplantado, lo que se refleja con su uso infrecuente en nuestra población de estudio.

Dos pacientes iniciaron tratamiento con ETV. Uno de ellos era un varón trasplantado en noviembre de 2004, a los 44 años, por VHC y hepatocarcinoma, que

recibió profilaxis con GGHI y LAM durante 2 años por ser el donante positivo para antiHBc. Seis meses tras suspenderse la profilaxis, el paciente presentó elevación de transaminasas y en la serología se comprobó positividad para AgHBs y AgHBe con una PCR de más de 50 millones de UI. Si bien el paciente admitía una relación sexual de riesgo reciente, dado que había sido tratado con LAM se decidió iniciar ETV a dosis de 1 mg diario. Sólo disponemos de la PCR al tercer mes, en mayo de 2008, con un descenso de 2 logaritmos del ADN viral.

El otro paciente tratado con ETV era un varón trasplantado en 1994, a los 31 años, por una cirrosis por VHB y VHD que no había respondido a IFN. Al paciente se le detectó positividad para AgHBe y AgHBs y elevación del ADN viral 28 meses después del trasplante, 16 después de suspender GGHI. Una biopsia confirmó la recidiva. El paciente recibió LAM, con buena respuesta inicial y negativización del ADN viral a los 5 meses, pero 5 años después de iniciar el análogo, presentó un repunte de la carga viral, por lo que se inició ADV en vez de LAM, y posteriormente asociados ante la falta de respuesta, pero hubo de retirarse el ADV por insuficiencia renal. En mayo de 2004, una vez se autorizó el ETV, inició el tratamiento con este análogo en monoterapia, con descenso de la PCR a valores inferiores a 20000 copias/ml en 6 meses. Cuatro años después, el paciente se mantenía con ETV y con cargas virales inferiores a 2000 UI/ml.

El TDF se utilizó únicamente en 2 pacientes de similares características, 2 hepatitis por VHB de novo que no respondieron a LAM y a las que se añadió ADV con respuesta incompleta, con bajada de más de 2 logaritmos de la carga viral pero sin llegar a negativizarse tras 1 y 2 años de tratamiento, respectivamente. Ambos pacientes alcanzaron cifras indetectables de ADN a los 6 y 8 meses de iniciar tratamiento. Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios y se mantenían estables 43 y 69 meses después de la recidiva.

3.3. Evolución de la infección por VHB postrasplante

El seguimiento medio de los pacientes con VHB postrasplante fue de 97,7 meses (desviación estándar ± 96 ; rango 5-472 meses) desde el trasplante y de 75,8 meses ($\pm 72,9$; 3-220 meses) desde el diagnóstico de la infección. Fallecieron 17 de los 33 pacientes (51,5%), de ellos 7 por la infección viral (tabla 23). Al final del seguimiento habían fallecido más pacientes en el grupo de infecciones de novo que en el de reinfecciones (sin significación estadística), sin embargo la muerte atribuible a la infección por VHB fue superior en los pacientes con recidiva (31,2%) que en los

pacientes que presentaron infección de novo (17,6%), sin ser estadísticamente significativo ($p=0,14$).

De los 16 pacientes que no fallecieron, 10 pacientes que estaban en seguimiento al final del periodo de estudio mantenían un ADN viral indetectable. Otro paciente inició ETV en mayo de 2008 y aún no se disponía de resultados, y otros 5 pacientes se habían perdido en el seguimiento.

Globalmente, 22 de los 30 pacientes que se trataron (73,3%) respondieron al tratamiento antiviral, con descenso de ADN de VHB a niveles indetectables. Por fármacos, comprendía 4 respuestas con IFN; 1 con famciclovir, otra con la combinación de INF y Famciclovir, 9 pacientes con LAM, 4 con LAM y ADV, 2 con LAM y TDF y uno con ETV.

Tabla 23: Evolución de los pacientes con infección postrasplante por VHB

	Total	Infecciones de novo	Recidiva
Total (%)	33	17 (41,5)	16 (48,5)
Seguimiento			
Desde trasplante media de meses(rango)	62 (5-472)	67 (17-472)	92,5 (5-228)
Desde VHB media de meses(rango)	55 (1-220)	56 (3-195)	82,5 (1-220)
Fallecidos (%)	17 (51,5)	10 (58,9)	7 (43,7)
por VHB (%)	7 (21,2)	3 (17,6)	5 (31,2)

Discusión

La infección por VHB causa cerca de un millón de muertes al año en el mundo y es responsable del 30% de las cirrosis y del 53% de los HCC^{1,2}. Además, en nuestro medio, más del 30% de las insuficiencias agudas graves lo son por VHB⁶⁸. El trasplante hepático es un tratamiento eficaz para tratar aquellos pacientes con fallo fulminante, cirrosis o HCC en los que otros tratamientos han fracasado. Sin embargo, en los inicios de los programas de trasplante, la indicación por patología asociada a VHB estaba puesta en duda e incluso contraindicada debido a la alta tasa de recidivas de la infección en el órgano trasplantado y a la evolución rápida y grave de la reinfección^{83,84}. Los avances en la profilaxis de la reinfección, primero con GGHI sola y actualmente con la combinación de GGHI y análogos de nucleos(t)ido han permitido reducir las tasas de recidiva por debajo del 10% y permitir unos resultados a corto y largo plazo superponibles a otras causas de trasplante^{83,84,86,124,125}. En la actualidad, la infección por VHB representa entre el 5 y el 9% de las causas de trasplante hepático en occidente, una frecuencia que se mantiene estable durante la última década^{61,62}.

En la presente tesis, se evalúan los resultados del trasplante por patología relacionada con el VHB desde el inicio del programa de trasplantes en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid en 1986, hasta mayo de 2006. En estos 20 años se ha trasplantado a 536 pacientes y de ellos 60 lo fueron por patología asociada a VHB, lo que significa el 11%, un porcentaje levemente superior a la media de nuestro entorno, si bien es a partir de 2000 cuando este porcentaje aumenta, pues de un 7-9% en los años anteriores se pasa al 17% en el intervalo 2000-2006.

Puesto que en lo referente al trasplante por VHB, el objetivo principal de esta tesis es estudiar la profilaxis de la reinfección y su influencia en las tasas de recidiva, se descartaron 8 pacientes que fallecieron sin llegar a cumplir el tiempo de administración de GGHI, por causas ajenas al VHB. También se han excluido dos pacientes, los primeros trasplantados por VHB, en 1987 y 1988 respectivamente, que no recibieron profilaxis. Los 50 pacientes restantes fueron incluidos en el estudio. Las características demográficas coinciden con las de la población española trasplantada⁶¹, y como en ella se refleja un incremento en la edad de los receptores en años recientes, incremento estadísticamente no significativo en nuestra serie, como tampoco lo son las patologías que condujeron al trasplante, si bien destaca en el último periodo la ausencia de fallo hepático fulminante y el mayor número de trasplantados con HCC. En lo referente a la inmunosupresión, el anticalcineurítico usado hasta 1997 era CyA combinado con corticosteroides y azatioprina, mientras que desde ese año pasa a utilizarse TAC, también junto a corticosteroides o bien junto a MMF y anti-CD25.

En el estudio se requiere una carga viral indetectable para recibir un trasplante hepático, pues es el factor principal en la incidencia de recidiva⁸⁹⁻⁹⁰. La viremia pretrasplante no se estudió en los primeros 11 trasplantados por no haber medios de detección, y no se detectó en los 34 pacientes restantes. El tratamiento del VHB previo al trasplante ha evolucionado con el tiempo, desde el IFN como única terapia disponible hasta la irrupción de los análogos a mediados de la década de los 90, primero LAM y después ADV. En nuestra serie, mientras que en los primeros años los pacientes o bien recibían IFN o bien no recibían ninguno por estar éste contraindicado, en la actualidad prácticamente todo paciente sigue tratamiento con algún análogo en el momento del trasplante, lo que ha permitido disminuir la viremia y mejorar el estado basal de los pacientes al trasplante, aunque con el riesgo de aparición de resistencias y su influencia en la profilaxis postrasplante, como se verá posteriormente.

En nuestro centro, la profilaxis de la recidiva se ha basado en el uso de GGHI intramuscular, a dosis fijas, durante un tiempo predeterminado. En estos 20 años se han utilizado tres pautas diferentes según las dosis de GGHI y la duración de su administración. Un primer periodo, desde 1989 hasta 1996, con 1000 UI mensuales durante 1 año, un segundo periodo, hasta el año 2000, en el que la dosis administrada fue 2000 UI, también durante 1 año, y un tercer periodo, de 2001 hasta 2006, en el que se mantuvieron las 2000 UI, pero durante 2 años. Desde 1998 se asocia LAM a la profilaxis con GGHI, manteniendo el análogo de forma indefinida.

En total presentaron fracaso de la recidiva 9 pacientes, el 18%, con una media de detección del AgHBs desde el trasplante de 6,1 meses. Tras la suspensión de GGHI, presentaron recidiva de la infección 5 pacientes (el 12,2% de los que habían completado la profilaxis con GGHI), con una media desde la retirada de 8 meses, y de 20 meses desde el trasplante.

La utilización de GGHI para prevenir la recidiva de la reinfección fue el primer gran avance en el trasplante por VHB. En 1987 se publican los primeros datos, confirmados posteriormente en un estudio multicéntrico europeo, que evidenciaban que la administración intravenosa de GGHI de forma indefinida reducían la tasa de recidiva postrasplante^{107,119,120}. En nuestro centro se adopta pronto este protocolo, ya en 1989. Y se ha optado desde el inicio por el uso de GGHI a dosis fijas, si bien midiendo los niveles de antiHBs antes de cada administración. El debate sobre si es preferible ajustar las dosis según niveles de antiHBs, con el objetivo de alcanzar unas cifras superiores a 100 UI/ml, o utilizar dosis fijas continúa abierto, con resultados similares con ambas pautas^{113,122,127-130}. En un estudio norteamericano, la pauta “a demanda”, según los niveles de antiHBs, resultó más cara que la pauta fija durante los

primeros doce meses, pero fue marcadamente más barata después del primer año, porque los niveles se estabilizaban y se precisaban menos dosis²³². Como en nuestro centro la GGHI se ha mantenido durante un tiempo limitado a 12 ó 24 meses, el coste total se ha beneficiado de este primer año en que el uso de pauta fija era más barato. Además, se corre el riesgo de mantener al paciente infradosificado. Un estudio retrospectivo coreano con más de 500 pacientes trasplantados, con un objetivo profiláctico de antiHBs >500 UI/L, demostró una relación estadísticamente significativa entre la frecuencia con que se precisaban las dosis de GGHI y el riesgo de recidiva¹³⁰. En una pauta profiláctica con dosis fija, que mantengan por encima del umbral predefinido los valores de antiHBs, provocará previsiblemente menos infradosificación, si bien no hay estudios comparativos que demuestren esta hipótesis.

Desde el inicio se ha utilizado en nuestro centro la vía intramuscular, más barata y cómoda. Aunque los estudios iniciales se realizaron por vía intravenosa, numerosos estudios posteriores han demostrado que ambas vías son equiparables en cuanto a seguridad y tasa de recidivas, tanto en profilaxis con GGHI en monoterapia^{109,131,132} como acompañada de LAM^{90, 154-165}.

Las dosis de GGHI utilizadas han sido, inicialmente, 1000 UI y a partir de 1997, 2000 UI. El fracaso de la profilaxis fue más frecuente en los pacientes en los que se utilizó 1000 UI que en la pauta de 2000 UI (40% frente a 3,3%, $p=0,03$). Esta diferencia se relaciona con los niveles de antiHBs obtenidos con cada pauta, puesto que con 1000 UI el nivel medio fue de 102 UI/L, con un 62% de las mediciones por debajo de 100 UI/L, mientras que con 2000 UI el nivel medio fue de 269,6 UI/L ($p=0,01$) y sólo un 3,6% de las mediciones fue menor de 100 UI/L ($p=0,015$). Como se ha indicado, el umbral de 100 UI/L es el que se considera protector en el periodo postrasplante temprano⁸⁶ y aunque en otros estudios se exigía niveles superiores a 500 UI/L los primeros 6 meses^{129,130}, los resultados de otras publicaciones, y del presente estudio, han sido similares a los que mantenían el umbral en 100 UI/L⁸⁹.

En los dos primeros periodos, y hasta el año 2000, la profilaxis con GGHI se mantuvo hasta completar 12 meses, y desde entonces y hasta la actualidad, se prolonga hasta los 24 meses. Comparando estos tiempos de profilaxis, se comprueba que recidivan tras la suspensión de GGHI 5 pacientes en los que se administró durante 12 meses (26,3%), frente a ninguno de los que la recibieron durante 24 meses ($p=0,016$). Sin embargo, hay que resaltar que el uso de LAM combinada con GGHI se generaliza a partir de 1998, de forma que sólo 3 (15,3%) del primer grupo recibieron LAM frente a todos los pacientes en los que la GGHI se utilizó 24 meses. También existe diferencia en el anticalcineúrico utilizado, CyA hasta 1997 y TAC desde

entonces, pero ningún estudio ha demostrado que el régimen inmunosupresor utilizado influya en el riesgo de recidiva.

En 1998, Markovich, de la Universidad de California, publicó por primera vez los resultados de la combinación de GGHI y LAM en 14 pacientes trasplantados, iniciándose la LAM pretrasplante en 5, de los cuales sólo uno llegó al trasplante con ADN positivo; la GGHI se usó vía intravenosa a altas dosis mensuales. Tras una media de 12 meses de seguimiento postrasplante, ningún paciente había sufrido reinfección por el VHB¹⁴². Desde entonces, múltiples estudios han demostrado la seguridad de esta pauta, con recidivas por debajo del 10%. La mayoría son retrospectivos y unicéntricos, utilizando múltiples pautas, con diferentes dosis, fijas o a demanda, con dosis i.v. e i.m., con dosis iniciales intravenosas o sin ellas^{90,143,125,151, 154-164}. Dos metanálisis recientes han demostrado una significativa reducción en la reaparición de HbsAg y en la mortalidad global y por VHB (odds ratio 0,08, NNT 5) con la combinación con respecto a GGHI sola^{233,234}. Si se suman los pacientes de los 35 estudios encontrados en la literatura sobre uso combinado de GGHI y LAM, la recurrencia se produce sólo en un 6,8% de los 1636 pacientes, tras un seguimiento de 6 a 96 meses²³⁵. Estos resultados han convertido al tratamiento combinado con GGHI y LAM en la pauta más extendida para profilaxis de la reinfección por VHB. Otros estudios han demostrado que también es costo-efectiva en comparación con una pauta de GGHI sola, por el mayor número de recidivas que aparecen con este último protocolo¹⁴³.

La dosis de GGHI utilizada en los estudios iniciales no varió con respecto a la de los estudios con GGHI en monoterapia, con dosis de 1560-2000 UI i.m. mensuales^{156,157,160}, similares a las de nuestro estudio, o bien con dosis ajustadas para unos objetivos de antiHBs superiores a 100 UI/L^{158,159,164}. En todos ellos se obtuvieron tasas de recurrencia por debajo del 10% tras un seguimiento que oscilaba entre 12 y 39 meses. Estudios más recientes han presentado 4% de recurrencias a los 5 años postrasplante incluso con dosis de hasta 800 UI de GGHI i.m. combinada con LAM. Estos resultados se obtuvieron con una media de niveles de antiHBs de 93 UI/L el tercer mes y 85 UI/L al año¹⁶³. Se ha criticado a este estudio el que no había un seguimiento estrecho de antiHBs ni AgHBs, y que el ADN de VHB sólo se determinó en el momento del trasplante y a los 12 meses⁸⁵. Otro estudio con similar pauta, no obstante, obtuvo una frecuencia de recidivas del 17,5%⁹⁰, aunque en este estudio había un 31% de pacientes con viremias elevadas al trasplante. Incluso se han publicado estudios en los que el objetivo de antiHBs era 10 UI/L después del 6º mes, sin que aparecieran resistencias¹⁵³.

La retirada de GGHI implica una importante reducción en el coste y una mayor comodidad para el paciente. Sin embargo, existen dudas sobre su seguridad. Se ha evidenciado la persistencia de ADN viral en el suero, hígado y células mononucleares de entre el 45 y el 67,5% de pacientes con AgHBs negativo y sin evidencia de recidiva, independientemente de la profilaxis realizada^{121,144}. No está clara la influencia de estas viremias en el riesgo de recidiva²³⁶, pero existe la posibilidad de que estos reservorios sean origen de nuevas reinfecciones si se retira la profilaxis. Por otra parte, la recurrencia de la infección podría volverse más frecuente según pasa el tiempo desde su retirada, aunque este efecto no se haya reflejado en los estudios por el limitado periodo de seguimiento, y por último no disponemos en la actualidad de métodos contrastados para identificar a los pacientes que puedan haber eliminado el virus tras el trasplante^{93,124}. Citando una editorial de Duidier Samuel, "la situación parece bajo control, pero el virus está todavía ahí"^{237,238}. Los datos del primer periodo de nuestro estudio, en el que se retiraba GGHI tras un año, dejando al paciente sin profilaxis, corroboran el alto índice de recidivas que esta estrategia implica.

Varios estudios han evaluado la posibilidad de retirar GGHI tras un periodo determinado, quedando el paciente en monoterapia con LAM. En un estudio americano, 16 pacientes que habían recibido monoterapia con GGHI al menos dos años, fueron cambiados a monoterapia con LAM. Tras 51 meses de seguimiento, no se produjo ninguna recidiva¹⁶⁷. Otro estudio europeo comparó la tasa de hepatitis B recurrente en un grupo de 24 pacientes que, después de un periodo de 6 meses de administración de GGHI en monoterapia, fueron aleatorizados a seguir con GGHI o a recibir LAM como única profilaxis. La población de estudio estaba constituida por pacientes seleccionados según un riesgo a priori bajo de desarrollar hepatitis B recurrente (negatividad del ADN-VHB en el momento del TH y ausencia de signos de reinfección por el VHB tras un seguimiento mínimo de 6 meses después del TH). Al año de seguimiento, la tasa de hepatitis B recurrente, definida como repositivización del AgHBs, fue similar entre los dos grupos: 2/12 en el grupo LAM y 1/12 en el grupo GGHI. Los 3 pacientes con recidiva de la hepatitis B tenían menos de 1 año de seguimiento post-trasplante. Sin embargo, el ADN de VHB fue detectado por PCR en el suero en pacientes sin evidencia serológica de hepatitis B recurrente: en 2 de 11 pacientes del grupo GGHI y en 5 de 10 casos del grupo LAM, lo que arroja dudas sobre la viabilidad de esta pauta a largo plazo¹⁶⁸.

Buti et al publicaron en 2003 unos resultados prometedores, en pacientes en los que la GGHI se utilizó solamente durante el primer mes postrasplante, combinada con LAM, y después LAM en monoterapia. En el estudio inicial, no se había producido ninguna recidiva a los 18 meses de seguimiento; sin embargo, en un seguimiento

posterior a 5 años, la recurrencia apareció en el 15% de los pacientes con monoterapia, por aparición de resistencia a LAM^{85,125,170,239}, si bien es cierto que fue en malos cumplidores del tratamiento en los que aparecieron estas recidivas¹⁷⁰. En 2007 se publica otro estudio norteamericano, retrospectivo, con 21 pacientes trasplantados por VHB, que reciben profilaxis con GGHI i.v ó i.m. y 15 de ellos profilaxis con análogos (en 12 LAM, en otros 3 otras combinaciones por resistencias), a los que, tras una media de 20 meses (con un rango entre 9 y 110 meses), se les retira GGHI y quedan en monoterapia con LAM, con una única recaída tras un seguimiento medio de 40 meses tras la suspensión de GGHI¹⁶⁹.

La pauta que se utilizó en el tercer periodo es la que sigue aplicándose en la actualidad en nuestro centro. Los presentes datos y la revisión de los estudios publicados lo confirman como una pauta segura y poco costosa. El tratamiento combinado es el aplicado de forma general en los pacientes trasplantados por VHB. La vía intramuscular y la aplicación de dosis fijas facilitan el manejo del paciente, y son más baratas, sin implicar un aumento del riesgo de recidivas. La dosis de 2000 UI consigue mantener los niveles de antiHBs por encima de 100 UI/L, el umbral considerado protector por la mayoría de autores, aunque existan estudios que planteen la posibilidad de dosis menores en pacientes con carga indetectable al trasplante, y siempre asociado a LAM¹⁶³. El tratamiento combinado es sinérgico, pero también permite evitar las recurrencias que aparecerían si uno de los dos fármacos fallase. Por eso parece razonable mantener unos niveles de antiHBs seguros que protejan al paciente trasplantado en caso de resistencia a la LAM. En todo caso, faltan estudios con más pacientes y mayor seguimiento para dar respuesta al nivel de antiHBs suficiente en el postrasplante de VHB con profilaxis asociada.

La retirada de GGHI tras 24 meses de profilaxis, además de simplificar y abaratar el tratamiento, es segura en nuestra experiencia. No hubo ninguna recidiva tras la suspensión de GGHI, después de un seguimiento medio de 57 meses desde el trasplante, 33 meses desde la retirada de GGHI. En el total de todos los pacientes con fracaso de la profilaxis ésta apareció en el primer año postrasplante, y sólo en uno de los cinco pacientes con reinfección tras la suspensión de GGHI, ésta se produjo después de los dos años postrasplante, exactamente a los 28 meses. Estos datos apoyan la necesidad de mantener GGHI durante 24 meses, el periodo en el que se producen hasta el 90% de las recidivas según este y otros estudios¹²¹.

El análogo utilizado ha sido LAM, salvo en 3 pacientes con resistencia previa, en ellos se mantuvo el tratamiento pretrasplante (ADV en monoterapia en 2, LAM y ADV en el otro). Un paciente en tratamiento con ADV fue el que presentó fracaso de profilaxis a los 11 meses del trasplante, mientras seguía tratamiento combinado con

ADV y GGHI, y niveles previos de antiHBs de 123 UI/L. En los otros dos pacientes no hubo evidencia de recidiva tras 38 y 10 meses de la retirada. Hay poca experiencia publicada con el uso de análogos distintos a LAM en los pacientes que se han vuelto resistentes a esta antes del trasplante, pero en aquellos en los que se ha usado ADV como tratamiento asociado, tanto antes del trasplante como formando parte del tratamiento profiláctico, en combinación con GGHI y LAM, los resultados han sido similares a los de aquellos pacientes sin resistencia^{89,171,173} y sin que el ADV produjera efectos secundarios significativos. También se ha descrito el uso de TDF con éxito en un caso aislado²⁴⁰.

La vacunación es otra opción para limitar el tiempo de administración de profilaxis, con la importante ventaja añadida de que, si se alcanzan niveles suficientes, el paciente queda protegido de la reinfección por VHB sin precisar más tratamiento profiláctico. En el protocolo aplicado a nuestros pacientes, el umbral de antiHBs considerado seguro tras la vacunación era de 10 UI/L. Algunos autores consideran que, en el paciente trasplantado, son necesarios niveles superiores, por encima de 100 UI/L¹⁷⁸, aunque hayan pasado más de 2 años desde el trasplante. En nuestro estudio, como en otros a los que se aplica la vacunación, los pacientes cumplen criterios de bajo riesgo para la recidiva: carga indetectable al trasplante, sin evidencia de reinfección, con dos años de profilaxis con GGHI y con una buena situación clínica que permite mantener niveles bajos de inmunosupresión^{177,178,190}. El hecho de que no haya comunicación de recidivas en pacientes vacunados bajo estos criterios y en los que el objetivo eran 10 UI/L apoya la elección de este umbral, similar a la población inmunocompetente, pero es necesario un seguimiento más prolongado, puesto que también es esperable un descenso en el nivel de antiHBs con el tiempo¹²⁴.

El protocolo completo -es decir, hasta tres ciclos de vacunación si no son efectivas - lo finalizaron 13 pacientes en nuestro estudio. De estos 13 pacientes, 7, el 53,8%, alcanzaron niveles por encima de 10 UI/L. Este es un porcentaje elevado si se compara con otras series, aunque es inferior a los primeros datos sobre vacunación, de estudios españoles, en los que se alcanzaba el 80% de éxito¹⁷⁶, resultados no corroborados en dos estudios posteriores, en los que eran de 17,7 y 7,6% respectivamente^{178,180}. El objetivo de administrar hasta tres ciclos es aumentar las probabilidades de obtener niveles protectores de antiHBs con la revacunación. Habrá que esperar a que más pacientes completen el protocolo para sacar conclusiones más firmes, pero aunque el porcentaje final fuera inferior al actual, hay que destacar que los pacientes en los que la vacunación ha sido efectiva estaban al final del seguimiento, de 33 meses tras la vacunación, sin seguir ningún régimen profiláctico y sin evidencia de recidiva, lo que no sólo disminuye el coste y la comodidad del paciente, sino que es

un importante dato de buen pronóstico. Al final del seguimiento la mediana de antiHBs de estos pacientes era de 71 UI/L, sólo levemente inferior a la de 87 UI/L tras la vacunación, y en ninguno los niveles habían descendido por debajo de 10 UI/L.

El régimen elegido de vacunación varía también de un estudio a otro. En la mayoría, se utiliza la dosis de 40 mcgs, similar al nuestro, pero con distintos ciclos, en algunos la tercera dosis se da en el segundo mes^{176,178,180}, en otros en el sexto¹⁷⁷, en algunos estudios se dan sólo dos ciclos antes de considerar al paciente no respondedor^{177,178,180}, otros tres ciclos, como en nuestro caso¹⁷⁶ y se están investigando nuevas vacunas más inmunógenas, en algunos casos con resultados alentadores¹⁹⁰, en otros con similares protocolos, con una respuesta menor al 15%^{189,194}.

Se han buscado factores que influyan en la respuesta a la vacunación, con resultados dispares. El tiempo transcurrido desde el trasplante podría aumentar la respuesta por una menor inmunosupresión que facilitase la respuesta inmune¹⁸⁷, pero en el estudio de Bienzle, con un 80% de respuesta a una vacuna recombinante, no encontró diferencias en el tiempo desde el trasplante entre respondedores y no respondedores¹⁹¹. La administración conjunta de GGHI parece tener un efecto potenciador de la vacunación^{125,190}, aunque otros estudios en los que no se suspendió la GGHI obtuvieron pobres resultados¹⁹⁴. Parece que la respuesta es mayor en los trasplantados por hepatitis fulminante que por cirrosis¹⁷⁷, pero no se ha confirmado en otros estudios¹⁹⁴. El tipo de inmunosupresión o el uso de corticoides tampoco ha sido diferente entre los respondedores y los no respondedores en diversos estudios^{191,194}. Por último, el uso de LAM podría disminuir la respuesta a la vacuna^{177,178}, pero tampoco se ha repetido en otras publicaciones¹⁹¹. En nuestro estudio, se ha analizado la diferencia entre respondedores y no respondedores sin encontrar diferencias en cuanto a causa del trasplante, uso de corticoides, niveles de antiHBs alcanzados durante la profilaxis con GGHI, tiempo desde la retirada de GGHI ni uso de LAM.

Son precisos más estudios, con un mayor número de pacientes, para determinar qué pacientes se pueden beneficiar más de la vacunación, y cuándo y bajo qué premisas iniciar la vacunación con el fin de alcanzar mejores resultados; pero parece demostrado que la vacunación es un método seguro y barato, en un porcentaje no desdeñable de pacientes, de conseguir una inmunización activa que prevenga las recidivas y evite la necesidad de un régimen profiláctico que en el momento actual se considera indefinido.

La utilización de donantes portadores de anticore positivo permite ampliar el número de órganos disponibles. En torno al 11% de los hígados trasplantados en nuestro país proceden de este grupo de donantes⁶¹, un porcentaje que probablemente

sea mayor en los próximos años, porque cada vez se aceptan donantes de mayor edad, en los que la frecuencia de positividad para el anticore es mayor²⁰¹. El riesgo de aparición de la infección sin profilaxis es superior al 33% y en algunas series alcanza el 100%¹²⁴. En un reciente estudio norteamericano, el análisis univariante mostraba una peor supervivencia en los pacientes sin contacto previo con VHB a los que se les trasplantó un órgano de un donante con anticore positivo, aunque cuando se ajustó por otros datos pronósticos no se confirmó esta peor evolución²⁴¹. Sin embargo, persisten dudas sobre cuánto es el riesgo de provocar una infección por VHB en el receptor y sobre cuál es el régimen profiláctico más eficaz y en qué casos es preciso administrarlo.

Se ha recomendado trasplantar estos órganos a receptores con enfermedad por VHB, en los que las medidas profilácticas se iniciarían de todos modos²⁰⁹, aunque un estudio mostrara un riesgo 2,5 veces mayor de recidiva en estos pacientes²⁴². En nuestra serie, 8 pacientes que precisaban trasplante por hepatopatía crónica por VHB recibieron un órgano de un donante antiHBc positivo. Todos ellos se incluyen en el periodo 3 de profilaxis, con GGHI 2000 UI/m durante 24 meses, y todos con LAM asociada. Ninguno de ellos ha positivado el AgHBs, y sólo uno de los 8 pacientes había fallecido al final del seguimiento, por causas ajenas al VHB, lo que confirma la seguridad de esta pauta.

Son aquellos receptores con antiHBs y antiHBc negativos, sin contacto previo con VHB, los que tienen un mayor riesgo de infección, que alcanza el 80%^{209,243} y en estos pacientes no hay duda de la necesidad de administrar profilaxis. En nuestra serie positivarón el AgHBs 4 de 11 pacientes (36%), de las que 2 se produjeron en los 2 pacientes que no habían recibido profilaxis y otra en uno de los dos pacientes que recibieron únicamente GGHI durante 12 meses sin LAM asociada. El cuarto paciente con infección por VHB fue un paciente en el que existe sospecha de que la infección, 42 meses tras el trasplante, tras profilaxis con GGHI 24 meses y LAM asociada, y después de un contacto de riesgo, se tratase de una primoinfección y no de la reactivación del VHB del donante.

Cuando el receptor es antiHBc positivo, el riesgo de recidiva en las series publicadas es bajo, del 0 al 13%^{197,201}. En nuestra serie, ninguno de los 4 pacientes con antiHBc positivo presentó infección postrasplante, lo que coincide con los estudios anteriores. Es probable que, en estos pacientes, esté más indicado una vigilancia de la recidiva, con serologías periódicas, que iniciar una pauta profiláctica²⁰⁹.

La positividad aislada para antiHBs en el receptor, por inmunidad natural o por vacunación, disminuye pero no elimina el riesgo de infección, quizá porque los niveles de antiHBs sean inferiores a los necesarios, porque disminuyan con el tiempo o por

una deficiente protección sólo por la inmunidad humoral²⁴³. Los estudios varían entre una protección del 100%, como en el de Prieto, aunque sólo 4 pacientes eran antiHBs positivos²⁰¹ o Dodson, con 7 pacientes¹⁹⁷, y series que obtienen porcentajes algo menores, como en Dickson, en uno de los tres pacientes¹⁹⁶. La vacunación previa al trasplante parece reducir el riesgo, aunque no lo hace desaparecer por la posible aparición de mutaciones de escape²⁰². Además, se desconoce cuál es el umbral de protección eficaz en el postrasplante inmediato, cuando mayor inmunosupresión se induce al paciente. Es probable que 10 UI/L sea demasiado bajo en esta fase, y se precisen niveles por encima de 100 o 200 UI/L²⁴³, similares a los que se buscan con la inmunoprofilaxis pasiva con GGHI. En nuestra serie, positivó el AgHBs uno de los tres pacientes con antiHBs positivo, antiHBc negativo, con niveles por encima de 10 UI/L. Así pues, y a pesar del escaso número en cada estudio, en este grupo de pacientes un valor positivo de antiHBs no protege totalmente de la recidiva, por lo que es preciso, bien iniciar profilaxis, bien un seguimiento estrecho, midiendo periódicamente el AgHBs y los niveles de antiHBs.

En estudios publicados la positividad del antiHBs en el donante no muestra protección frente a la reinfección y el riesgo de recidiva varía del 22 al 100%^{195-197,201}, sin cambios en comparación con los donantes antiHBs negativos. En nuestro grupo, por contra, no presentó infección del injerto ninguno de los 8 pacientes a los que se les trasplantó un hígado de un donante con estas características, frente a 5, un 50%, de aquellos en los que el donante era antiHBs negativo ($p=0,036$). Pero hay que reseñar que 2 de estos pacientes son aquellos en los no se usó profilaxis a pesar de estar indicada, según los conocimientos actuales, por ser el receptor negativo para antiHBs y antiHBc, y un tercero fue el paciente en el que se sospecha una primoinfección; por ello es posible que el mayor número de recidivas en trasplantes con antiHBs del donante negativo puede deberse a otros factores, imposibles de determinar por el limitado número de pacientes en nuestro estudio.

Los datos sobre la seguridad de los donantes anticore positivos provienen de estudios con un pequeño número de pacientes, además muy heterogéneo en cuanto a sus características serológicas, lo que hace complejo obtener conclusiones. Pues bien, en lo referente a qué pauta profiláctica utilizar en aquellos pacientes que la requieran, la diversidad de protocolos es aún mayor, con pocos pacientes y seguimientos no muy prolongados. Se ha utilizado GGHI en monoterapia con éxito^{198,203,244}, lo que no es extraño si se tiene en cuenta su efectividad en pacientes trasplantados por VHB, aunque se desconozca su mecanismo de actuación, que no puede limitarse a evitar el contagio de los hepatocitos por los virus circulantes, pues en el contexto del paciente trasplantado con donante anticore positivo, el virus causante de la infección estaría ya

en el hígado^{199,207,244,245}. En nuestro estudio, 4 pacientes recibieron GGHI en monoterapia, 3 durante 12 meses y otro durante 24 meses, y hubo un fracaso de profilaxis, a los 10 meses del trasplante.

Repetidos estudios han demostrado la eficacia de la monoprofilaxis con LAM en pacientes receptores AgHBs negativos de donantes Anticore positivo²⁰⁴⁻²⁰⁷, aunque se han descrito casos de aparición de resistencias en este grupo de pacientes^{246,247}, lo que invita a la precaución con esta terapia, teniendo además en cuenta que un número importante de pacientes incluidos en los estudios eran antiHBc positivos y por tanto con bajo riesgo de recidiva²⁴³.

La combinación de LAM y GGHI se ha utilizado en numerosos estudios, demostrando buenos resultados. Así, Dodson no halló ninguna recidiva en 15 pacientes que siguieron la profilaxis combinada²⁴⁸ y sí en el paciente que se trató con GGHI sola, y otro grupo italiano en el que estudió 44 trasplantados con donante anticore positivo, no hubo ninguna reinfección en los 19 tratados con GGHI y LAM, aunque tampoco en los 13 pacientes tratados con GGHI²⁰⁸. Otro estudio en el que la GGHI se administraba sólo los primeros 4 días, y posteriormente se mantenía la LAM, obtuvo peores resultados, con más del 10% de recidiva²⁴⁶. La vía de administración, las dosis y la duración varían de un estudio a otro. En nuestro estudio, 7 pacientes recibieron la pauta combinada, y se produjo sólo una infección postrasplante, la del paciente con posible primoinfección, al que, además, se le había retirado previamente LAM por decisión médica.

Se están explorando otras posibles estrategias. Un estudio de Santander iniciaba tratamiento con GGHI y LAM hasta que obtenía los resultados del ADN viral en suero e hígado del donante, negativo en 7 pacientes, momento en el cual suspendía la profilaxis, sin que se produjera posteriormente ninguna recidiva tras 3 años de estudio²⁴⁹.

Conocer el mejor manejo de los pacientes que reciben un órgano de un donante anticore positivo es complejo, dada la heterogeneidad de los estudios, con bajo número de pacientes y diversas pautas profilácticas. Esto se refleja en una reciente publicación que muestra los resultados de un cuestionario enviado a 89 expertos en trasplante hepático de EE.UU., Europa y Asia/Australia (de los que respondieron 78), y a 4 expertos en hepatitis B. Todos usaban tratamiento con análogos, el 65% con LAM (58% en EE.UU., 79% en Europa) y el resto con ADV, ETV o TDF, durante tiempo indefinido en más del 80%. La GGHI era utilizada en el 61% de los casos, de los cuales 38% lo aplicaban siempre, con una duración muy variable, desde un 25% que sólo en la fase anhepática hasta un 20% que durante un año y un 12% que indefinidamente. En lo referente a las serologías, el 34% de los que

respondieron utilizaban GGHl independientemente de la serología del receptor, y el 62% hacían lo propio con los análogos, incluyendo un 40% que usaban GGHl y un 72% que utilizaban LAM aun si el receptor era antiHBs y antiHBc positivos²⁴⁵.

Los resultados del presente estudio coinciden con la mayoría de las publicaciones en la necesidad de utilizar profilaxis en receptores con antiHBc y antiHBs negativos, en la baja probabilidad de reinfección en los antiHBc positivos, especialmente si el antiHBs también es positivo, y el riesgo bajo pero presente de los que sólo tienen el antiHBs positivo. Sobre la pauta elegida, tanto GGHl como LAM en monoterapia han presentado en los estudios publicados buenos resultados, pero con aparición de recidivas, por lo que parece más indicado el tratamiento combinado como se realiza en la actualidad en nuestro centro. La retirada de GGHl a los 24 meses parece segura, pues en la mayoría de las series, las mayores tasa de recurrencia se dan en los 24 primeros meses postrasplante²⁴³, lo que coincide con 4 de los 5 pacientes que presentan infección en nuestro estudio, aunque el hecho de que aparezcan recidivas más tardías recomienda mantener la LAM pasado este tiempo de mayor riesgo. Queda por evaluar en estos pacientes nuevas profilaxis, usando los nuevos análogos, con menor tasa de resistencias, o pautas ajustadas a la detección del ADN viral en el receptor²⁴⁹.

Nuestro estudio reúne a 33 pacientes con infección por VHB tras el trasplante. De ellos, 16 pacientes habían sido trasplantados por patología relacionada con VHB y 17 presentaron una infección de novo, incluyendo a 5 portadores de un hígado con donante anticore positivo y otros 7 en los que se desconoce el anticore del donante por no determinarse de forma rutinaria cuando fueron trasplantados (2 de ellos sí se dispone de antiHBs, que era negativo), y por lo tanto se desconoce si fue el donante el transmisor de la enfermedad, que es lo más frecuente en las hepatitis de novo. Característicamente, la infección en el paciente con recidiva es más precoz, 10,5 meses frente a 18,35 meses en infecciones de novo, $p=0,015$; cursa más frecuentemente con clínica (18,8% frente a 5,9%, sin significación estadística) y tiene un peor pronóstico, con fallecimiento por la infección por VHB en el 31% de los pacientes con recidiva frente a 17,6% en infecciones de novo ($p=0,14$). De hecho, la aparición de recidiva de la enfermedad es un dato de mal pronóstico en los pacientes con trasplante por VHB, con supervivencias por encima del 90% a los 10 años en los que no existe recidiva viral frente al 50% en los que presentaron infección postrasplante ($p=0,03$).

Estos datos reúnen a pacientes trasplantados durante 20 años. El pronóstico de los pacientes con hepatitis B postrasplante ha mejorado enormemente en los últimos años, según han ido apareciendo nuevos análogos más potentes y con menos

resistencias¹²⁴. Muchos de los pacientes incluidos, 15 de los 33, presentaron la recidiva cuando aún no se había generalizado LAM, el primer análogo de nucleósido, y las únicas opciones terapéuticas eran el IFN o el famciclovir. El IFN ya no se utiliza por su manejo complejo en pacientes trasplantados, debido sus efectos secundarios y la posibilidad de desencadenar episodios de rechazo^{124,211,212}. En los pacientes del estudio, sólo 4 de los 11 que recibieron IFN mostraron respuesta, aunque eso sí, estos 4 pacientes con buena evolución y sin evidencia de reinfección tras más de 13 años de seguimiento. El famciclovir se ha descartado actualmente para el tratamiento de VHB por su baja eficacia^{215,216}, en nuestro estudio sólo 1 de los 4 en los que se utilizó presentó respuesta.

La aparición de LAM significó un avance muy importante en el tratamiento del VHB tras el trasplante. Su alta tolerabilidad y práctica ausencia de efectos adversos permite utilizarlo con seguridad en este grupo de pacientes. Es el fármaco con el que se tiene más experiencia, y con él se obtiene respuesta en el 70-100% de los pacientes a los 6 meses, acompañada de mejoría clínica²¹⁷⁻²¹⁹. En este estudio han sido tratados con LAM 20 de los pacientes, el 60%, lo que le convierte en el tratamiento más utilizado en la infección por VHB postrasplante. En paralelo a las series publicadas, respondieron 13, el 76,5% de los pacientes, de ellos 7 pacientes a los 6 meses y 3 a los 3 meses desde el inicio del tratamiento. Ninguno de los 4 pacientes sin respuesta a LAM había estado en tratamiento con este fármaco en el periodo pretrasplante.

El mayor problema de LAM es la aparición de resistencias, que alcanza el 60% de los pacientes durante el seguimiento^{87,219-221}. En el paciente trasplantado, además, se utiliza LAM en la profilaxis de la recidiva, de forma que el fracaso de esta profilaxis se produce por cepas de virus que ya han estado en contacto con este fármaco. De los 13 pacientes con respuesta inicial a LAM, 4 (30,7%) presentaron rebrote viral, ninguno de ellos con contacto con LAM antes del trasplante.

El segundo análogo que apareció fue ADV, que permitió el rescate de aquellos pacientes con fracaso de LAM, con negativización de ADN hasta del 65% a los 96 meses⁹⁹. Su principal inconveniente, además de una nefrotoxicidad, que no parece repercutir especialmente en el manejo del paciente trasplantado⁹⁹, es la baja potencia antivírica²⁴. De los pacientes incluidos en el estudio, 8 que no respondieron a LAM recibieron ADV. Sólo en uno se realizó sustitución de fármacos en vez de añadir ADV a LAM, pero posteriormente hubo que reintroducir LAM por respuesta incompleta. En 3, si bien se produce un descenso del ADN viral, éste no llega a negativizarse, lo que obligó a su sustitución por tenofovir. La respuesta completa se alcanzó en 4 de los 8 pacientes, el 50%. La nefrotoxicidad obligó a suspenderlo en 1 de los 8 pacientes.

TDF y ETV son los últimos análogos introducidos en el tratamiento del VHB postrasplante, por lo que existe poca evidencia de su uso, en series con menos de 10 pacientes incluidos^{140,126}, que demuestran una alta tasa de respuesta con bajo riesgo de resistencias. TDF, al igual que ADV, es nefrotóxico, lo que podría limitar su uso en pacientes trasplantados, pero en él no se han descrito todavía resistencias, mientras que el riesgo de aparición de resistencia a ETV en pacientes tratados previamente con LAM, frecuente en el paciente trasplantado por VHB, alcanza el 50% a los 5 años²⁵¹, lo que podría limitar su uso en estos pacientes. En nuestra serie sólo 2 pacientes han recibido ETV, con buena respuesta, aunque el seguimiento es todavía corto en uno, 3 meses. Con TDF la experiencia también se limita a 2 pacientes, ambos con respuesta incompleta a ADV, y ambos con negativización del ADN a los 6 y 8 meses de iniciar TDF.

En resumen, la infección por VHB en el postrasplante tiene una repercusión negativa en el pronóstico del paciente trasplantado por patología asociada al VHB. Sin embargo, la aparición de los análogos de nucleos(t)ido, primero LAM y ADV y actualmente ETV y TDF, con alta potencia antiviral y baja tasa de resistencias, han permitido un manejo eficaz de estos pacientes.

La presente tesis tiene algunas limitaciones. Es un estudio retrospectivo que abarca 20 años de práctica médica en un único centro. Algunos datos del seguimiento no se recogieron en su momento, o se han perdido. El número total de pacientes, y los estudiados en algunos de las variantes analizadas, son pequeños, lo que resta capacidad estadística. Pero por otra parte, este largo periodo de inclusión permite observar la evolución del trasplante por VHB y obtener información relevante aumentando el número de pacientes. La mayoría de las publicaciones sobre el trasplante por VHB y más aún las que tratan del receptor anticore positivo o del tratamiento de la recidiva postrasplante, son también unicéntricas, retrospectivas y con escasos pacientes, características que comparte esta tesis, y los seguimientos raramente superan los 24 meses. Sólo con estudios multicéntricos y prospectivos, con protocolos bien definidos y estrictamente aplicados, se podrá reunir suficiente evidencia en asuntos conflictivos como la dosis de GGHI necesaria en la profilaxis combinada con LAM, cuándo y cómo es seguro retirar la GGHI, la eficacia de la vacunación o las indicaciones de profilaxis en los trasplantes con donante anticore positivos.

Conclusiones

De los resultados del presente trabajo de tesis doctoral se obtienen las siguientes conclusiones:

1. El protocolo de profilaxis de reinfección utilizado en nuestro centro desde el año 2001, consistente en la administración de GGHI 2000 UI intramusculares mensuales durante 24 meses y LAM indefinidamente, fue eficaz y seguro, con un único caso de recidiva (4,3%) tras 57 meses de media de seguimiento.
2. En nuestro estudio fue seguro suspender GGHI tras 24 meses de profilaxis, sin que se produjera ninguna recidiva tras la retirada.
3. La vacunación con dosis doble, hasta 3 ciclos, con el objetivo de obtener niveles de antiHBs por encima de 10 UI/L, fue eficaz en el 53,8% de los pacientes que la completaron. En este subgrupo de pacientes se pudo suspender LAM, sin evidencia de recidiva tras 33 meses de la vacunación.
4. La seguridad del uso de donantes con anticore positivo depende de la serología para VHB previa del receptor. En receptores anticore positivos probablemente sea suficiente un seguimiento serológico (0% de recidivas). En los receptores con antiHBs positivo y antiHBc negativo, el antiHBs no protegió totalmente de la reinfección (infección por VHB postrasplante en 1 de 3 pacientes). El riesgo de infección en los pacientes antiHBs y antiHBc negativos es elevado (36%). En ellos es preciso iniciar profilaxis. Una pauta de profilaxis similar a la de los pacientes trasplantados por VHB reduce el riesgo de infección, si bien no llega a anularlo.
5. La reinfección por VHB es una complicación grave. El trasplante por patología asociada al VHB alcanzó una supervivencia a los 5 años del 80%, que se redujo al 56% en aquellos que presentaron recidiva. Los pacientes trasplantados por patología asociada al VHB con reinfección tuvieron mayor mortalidad por dicha reinfección que los que presentaron infección por VHB de novo.
6. Los análogos de nucleósido/nucleótido son eficaces en el tratamiento de la infección por VHB en el trasplante hepático. LAM fue un fármaco seguro, que consiguió negativizar el virus en el 76,5% de los pacientes, pero con rebrote

viral en el 30,7%. ADV puede utilizarse asociado a LAM en aquellos pacientes con aparición de resistencias, pero hasta el 37,5% presentó respuesta incompleta. Con TDF y ETV hubo poca experiencia, pero en los pacientes tratados se comportaron como fármacos potentes y seguros.

Bibliografía

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004; 11:97-107.
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006; 45:529-38.
3. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-8):1-20.
4. Núñez M, García-Samaniego J, Soriano. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:539-49.
5. Guiraoa A, Romero S y Regueiro B. Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:264-76.
6. Amela C, Pachón del Amo I. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Instituto de Salud Carlos III. ISBN: 84-95463-07-5 www.isciii.es/htdocs/centros/pdf/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf.
7. Moreno D, Alegre F, García-González N. Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2004; 27 (Supl. 2): 7-16.
8. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350:1118-29.
9. Santos Corraliza E, Fuertes Martín E. Aspectos actuales de la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B. *Med Clin (Barc).* 2007;128:579-83.
10. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2009;373:582-92.
11. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8:167-78.
12. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology.* 2001;120:1009-22.
13. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007;45:1056-75.
14. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002; 35:1522-7.
15. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med.* 1993;118:191-4.
16. Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology.* 2004; 127:756-63.

17. Yuen MF, Wong DK, Fung J, Ip P, But D, Hung I, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1192-9.
18. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology*. 2002; 123:1084-9.
19. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347:168-74.
20. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50
21. Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat*. 2009;16:453-63.
22. Hoshida Y. Risk of recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: impact of viral load in late recurrence. *J Hepatol*. 2009;51:842-4.
23. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
24. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661-2.
25. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:227-42.
26. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2:263-283.
27. Thomas HC. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). *J Hepatol*. 2007;47:588-97.
28. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:97-101.
29. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*. 2006;13:256-63.
30. Planas R, Morillas RM. Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Estado actual y perspectivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;3:349-55
31. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001-10.
32. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:123-9.
33. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:61-8.

- 34.Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357:2576-88.
- 35.Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005; 352:2682-95.
- 36.Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003; 348:808-16.
- 37.Heathcote EJ. Treatment of hepatitis B: the next five years. *Clin Med*. 2007;7:472-7.
- 38.Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-17.
- 39.Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131:1743-51.
- 40.Marcellin P, Lada O, Asselah T. Treatment of chronic hepatitis B with the combination of pegylated interferon with lamivudine. *Hepatol Res*. 2007;37(S1):S55-61.
- 41.Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Engl J Med*. 2006;354:1011-20.
- 42.Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M. DF. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology*. 1999;29:889-96.
- 43.Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
- 44.Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359:2442-55.
- 45.Van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80.
- 46.Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1315-41.
- 47.Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-500.

48. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007;46:254-65.
49. Lee HS, Chung YH, Lee K, Byun KS, Paik SW, Han JY, et al. A 12-week clevudine therapy showed potent and durable antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2006;43:982-8.
50. Yoo BC, Kim JH, Chung YH, Lee KS, Paik SW, Ryu SH, et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45:1172-8.
51. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125:1714-22.
52. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Hepatology*. 2008;48:750-8.
53. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009; 136:486-95.
54. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007; 133:1437-44.
55. Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, Levine S, Pokornowski K, Yu CF, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology*. 2006;44:1656-65.
56. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology*. 2006;43:1385-91.
57. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Lamivudine*. *Hepatology*. 1998;27:1670-7.
58. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology*. 2009;137:1593-608.
59. Sheldon J, Camino N, Rodés B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther*. 2005;10:727-34.
60. Yuen MF, Fung J, Wong DK, Lai CL. Prevention and management of drug resistance for antihepatitis B treatment. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:256-64.
61. Registro Español de Trasplante Hepático. www.ont.es. 2008.
62. European Liver Transplant Registry. www.eltr.org. 2008.
63. Durand F, Valla D. J. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.

64. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Selección de candidatos para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:42-53.
65. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864-71.
66. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124:91-6.
67. Freeman RB. Overview of the MELD/PELD system of liver allocation indications for liver transplantation in the MELD era: evidence-based patient selection. *Liver Transpl*. 2004;10(10 Suppl 2):S2-3.
68. Escorsell A, Mas A, de la Mata M. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl*. 2007;13:1389-95.
69. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*. 2005;11:594-605.
70. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2008;28:142-52.
71. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-445.
72. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995;222:109-119.
73. Renner EL. How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else? *J Hepatol*. 2007;46:554-7.
74. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002;8:851-858.
75. Kremers WK, Van Ljperen M, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS Status 1 patients. *Hepatology* 2004;39:764-769.
76. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, Bhalla A, Sharma N, Ahluwalia J, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl*. 2007;13:814-21.
77. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
78. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.

79. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-403.
80. Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK, Ishitani MB, Dickson ER. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl*. 2004;10:968-74.
81. Yilmaz N, Shiffman ML, Todd Stravitz R, Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, Maluf et al. Prophylaxis against recurrence of hepatitis B virus after liver transplantation: a retrospective analysis spanning 20 years. *Liver Int*. 2008;28:72-8.
82. Steinmüller T, Seehofer D, Rayes N, Müller AR, Settmacher U, Jonas S, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology*. 2002;35:1528-35.
83. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology*. 1991; 13:619-26.
84. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, Daniels HM, Donaldson PT, Tan KC, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol*. 1992;14:104-11.
85. Beckebaum S, Sotiropoulos GC, Gerken G, Cicinnati VR. Hepatitis B and liver transplantation: 2008 update. *Rev Med Virol*. 2009;19:7-29.
86. Coffin CS, Terrault NA. Management of hepatitis B in liver transplant recipients. *J Viral Hepat*. 2007;14 Suppl 1:37-44.
87. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M. Profilaxis de la hepatitis B después de trasplante hepático y tratamiento de la recidiva. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(Supl 2):65-71
88. Roche B, Samuel D. Liver Transpl. Evolving strategies to prevent HBV recurrence. 2004;10 (Suppl 2):S74-85.
89. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carenzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl*. 2005; 11:402-9.
90. Zheng S, Chen Y, Liang T, Lu A, Wang W, Shen Y, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B Immunoglobulin prophylaxis. *Liver Transpl*. 2006;12:253-8.
91. Zoulim F, Radenne S, Ducerf C. Management of patients with decompensated hepatitis B virus associated cirrhosis. *Liver Transpl*. 2008;14 Suppl 2:S1-7.
92. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int*. 2009;29:1294-305.
93. Samuel D. The option of liver transplantation for hepatitis B: where are we? *Dig Liver Dis*. 2009; 41 Suppl 2:S185-9.

94. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000;31:207-10.
95. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology*. 2001;34:411-6.
96. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2002;123:719-27.
97. Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, Fried M, Reddy R, Kowdley KV, et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl*. 2002;8:433-9.
98. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology*. 2003;38:1419-27.
99. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl*. 2007;13:349-60.
100. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2007;133:1445-51.
101. Ratzu V, Thibault V, Benhamou Y, Poynard T. Successful rescue therapy with tenofovir in a patient with hepatic decompensation and adefovir resistant HBV mutant. *Comp Hepatol*. 2006 Jan 11;5:1.
102. Choe WH, Kwon SY, Kim BK, Ko SY, Yeon JE, Byun KS, et al. Tenofovir plus lamivudine as rescue therapy for adefovir-resistant chronic hepatitis B in hepatitis B e antigen-positive patients with liver cirrhosis. *Liver Int*. 2008;28:814-20.
103. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette H Jr, Janssen HL, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2776-83.
104. Brind A, Jiang J, Samuel D, Gigou M, Feray C, Bréchot C, et al. Evidence for selection of hepatitis B mutants after liver transplantation through peripheral blood mononuclear cell infection. *J Hepatol*. 1997;26:228-35.
105. Mazet-Wagner AA, Baclet MC, Loustaud-Ratti V, Denis F, Alain S. Real-time PCR quantitation of hepatitis B virus total DNA and covalently closed circular DNA in peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B virus-infected patients. *J Virol Methods*. 2006;138:70-9.
106. Castells L. Infección por los virus de la hepatitis en el paciente trasplantado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:118-28.

107. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, Bismuth H. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med.* 1993; 329:1842-7.
108. Tung BY, Kowdley KV. Hepatitis B and liver transplantation. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:1461-6.
109. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology.* 2000;32:1189-95.
110. Wong SN, Reddy KR, Keeffe EB, Han SH, Gaglio PJ, Perrillo RP, et al. Comparison of clinical outcomes in chronic hepatitis B liver transplant candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;13:334-42.
111. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Busuttil RW. Antiviral prophylaxis and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation in patients with hepatitis B. *Transplant Proc.* 2007;39:3276-80.
112. Kiyici M, Yilmaz M, Akyildiz M, Arikan C, Aydin U, Sigirli D, et al. Association between hepatitis B and hepatocellular carcinoma recurrence in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:1511-7.
113. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, Arulnaden JL, Reynes M, Benhamou JP, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet.* 1991; 337:813-5.
114. Lok AS. Prevention of recurrent hepatitis B post-liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8 (Suppl 1):S67-73.
115. Buti M, Castells L. Prevention and treatment of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2006 11:589–593.
116. Zuckerman JN. Review: hepatitis B immune globulin for prevention of hepatitis B infection. *J Med Virol.* 2007;79:919-21.
117. Lowell JA, Burgess S, Shenoy S, Peters M, Howard TK. Mercury poisoning associated with hepatitis-B immunoglobulin. *Lancet.* 1996;347:480.
118. Familial HBsAg-positive hepatoma: treatment with orthotopic liver transplantation and specific immunoglobulin. Johnson PJ, Wansbrough-Jones MH, Portmann B, Eddleston AL, Williams R, Maycock WD, Calne RY. *Br Med J.* 1978 Jan 28;1(6107):216.
119. Lauchart W, Müller R, Pichlmayr R. Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts. *Transplant Proc.* 1987;19:4051-3.
120. Müller R, Gubernatis G, Farle M, Niehoff G, Klein H, Wittekind C, Tusch G, Lautz HU, Böker K, Stangel W. Liver transplantation in HBs antigen (HBsAg) carriers. Prevention of hepatitis B virus (HBV) recurrence by passive immunization. *J Hepatol.* 1991;13:90-6.
121. Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBS passive immunoprophylaxis. *Hepatology.* 2003;38:86-95.

122. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, Stevenson WC, McCullough CS, Dickson RC, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation*. 1996;61:1358-64.
123. Mutimer D. Review article: hepatitis B and liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:1031-41.
124. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl*. 2005;11:716-32.
125. Angus PW, Patterson SJ. Liver transplantation for hepatitis B: what is the best hepatitis B immune globulin/antiviral regimen? *Liver Transpl*. 2008;14 Suppl 2:S15-22.
126. Beckebaum S, Sotiropoulos GC, Klein CG, Broelsch CE, Saner F, Paul A, et al. Predictive factors of outcome in patients transplanted for hepatitis B. *Transplantation*. 2009;87:872-81.
127. Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology*. 1996;24:1327-33.
128. Al-Hemsi B, McGory RW, Shepard B, Ishitani MB, Stevenson WC, McCullough C, et al. Liver transplantation for hepatitis B cirrhosis: clinical sequela of passive immunization. *Clin Transplant*. 1996;10:668-75.
129. Sawyer RG, McGory RW, Gaffey MJ, McCullough CC, Shephard BL, Houlgrave CW, et al. Improved clinical outcomes with liver transplantation for hepatitis B-induced chronic liver failure using passive immunization. *Ann Surg*. 1998;227:841-50.
130. Hwang S, Lee SG, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation: primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and rescue antiviral therapy. *Liver Transpl*. 2008;14:770-8.
131. Burbach GJ, Bienzle U, Neuhaus R, Hopf U, Metzger WG, Pratschke J, et al. Intravenous or intramuscular anti-HBs immunoglobulin for the prevention of hepatitis B reinfection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1997;63:478-80.
132. Cirera I, Mas A, Salmerón JM, Jiménez DF, Sanjosé A, Navasa M, et al. Reduced doses of hepatitis B immunoglobulin protect against hepatitis B virus infection recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33:2551-3.
133. Protzer-Knolle U, Naumann U, Bartenschlager R, Berg T, Hopf U, Meyer zum Büschenfelde KH, et al. Hepatitis B virus with antigenically altered hepatitis B surface antigen is selected by high-dose hepatitis B immune globulin after liver transplantation. *Hepatology*. 1998;27:254-63.
134. Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, Gish RG, Rojter S, Vierling JM, et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology*. 1998;27:213-22.

135. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet*. 1996; 348:1212-5.
136. Mutimer D, Dusheiko G, Barrett C, Grellier L, Ahmed M, Anschuetz G, et al. Lamivudine without HBIg for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up. *Transplantation*. 2000;70:809-15.
137. Malkan G, Cattal MS, Humar A, Al Asghar H, Greig PD, Hemming AW, et al. Lamivudine for hepatitis B in liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation*. 2000;69:1403-7.
138. Lo CM, Cheung ST, Lai CL, Liu CL, Ng IO, Yuen MF, et al. Liver transplantation in Asian patients with chronic hepatitis B using lamivudine prophylaxis. *Ann Surg*. 2001;233:276-81.
139. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;33:424-32.
140. Neff GW, O'Brien CB, Nery J, Shire N, Montalbano M, Ruiz P, et al. Outcomes in liver transplant recipients with hepatitis B virus: resistance and recurrence patterns from a large transplant center over the last decade. *Liver Transpl*. 2004;10:1372-8.
141. Yoshida H, Kato T, Levi DM, Regev A, Madariaga JR, Nishida S, et al. Lamivudine monoprophyllaxis for liver transplant recipients with non-replicating hepatitis B virus infection. *Clin Transplant*. 2007;21:166-71.
142. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology*. 1998;28:585-9.
143. Han SH, Ofman J, Holt C, King K, Kunder G, Chen P, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transpl*. 2000;6:741-8.
144. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol*. 2001;34:903-10.
145. Rosenau J, Bahr MJ, Tillmann HL, Trautwein C, Klempnauer J, Manns MP, et al. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol*. 2001;34:895-902.
146. Seehofer D, Rayes N, Steinmüller T, Müller AR, Jonas S, Settmacher U, et al. Combination prophylaxis with Hepatitis B immunoglobulin and lamivudine after liver transplantation minimizes HBV recurrence rates unless evolution of pretransplant lamivudine resistance. *Gastroenterol*. 2002;40:795-9.

147. Ben-Ari Z, Mor E, Tur-Kaspa R. Experience with lamivudine therapy for hepatitis B virus infection before and after liver transplantation, and review of the literature. *J Intern Med.* 2003; 253:544-52.
148. Ben-Ari Z, Mor E, Bar-Nathan N, Shaharabani E, Shapira Z, Tur-Kaspa R. Combination hepatitis B immune globulin and lamivudine versus hepatitis B immune globulin monotherapy in preventing recurrent hepatitis B virus infection in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35:609-11.
149. Avolio A, Nure E, Pompili M, Barbarino R, Basso M, Caccamo L, et al. Liver Transplantation for Hepatitis B Virus Patients: Long-Term Results of Three Therapeutic Approaches. *Transplantation Proceedings.* 2008; 40: 1961–1964.
150. Dumortier J, Chevallier P, Scoazec JY, Berger F, Boillot O. Combined lamivudine and hepatitis B immunoglobulin for the prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation: long-term results. *Am J Transplant.* 2003;:999-1002.
151. Marzano A, Lampertico P, Mazzaferro V, Carenzi S, Vigano M, Romito R, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in carriers of lamivudine-resistant mutants. *Liver Transpl.* 2005;11:532-8.
152. Steinmüller T, Seehofer D, Rayes N, Müller AR, Settmacher U, Jonas S, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology.* 2002;35:1528-35.
153. Takaki A, Yagi T, Iwasaki Y, Sadamori H, Matsukawa H, Matsuda H, et al. Short-term high-dose followed by long-term low-dose hepatitis B immunoglobulin and lamivudine therapy prevented recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Transplantation.* 2007;83:231-3.
154. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, Poordad FF, Briceno MN, Garcia-Kennedy R, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:491-6.
155. Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, Scudamore CH, Chung SW, Frighetto L, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:520-5.
156. Anselmo DM, Ghobrial RM, Jung LC, Weaver M, Cao C, Saab S, et al. New era of liver transplantation for hepatitis B: a 17-year single-center experience. *Ann Surg.* 2002;235:611-9.
157. Alonso I, Herreros de Tejada A, Moreno JM, Rubio E, Lucena JL, De la Revilla J, et al. Effectiveness of low-dose intramuscular anti-VHB immune globulin in the prophylaxis of viral B hepatitis reinfection after liver transplantation: preliminary report. *Transplant Proc.* 2003;35:1850-1.
158. Ferretti G, Merli M, Ginanni Corradini S, Callejon V, Tanzilli P, Masini A, et al. Low-dose intramuscular hepatitis B immune globulin and lamivudine for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:535-8.

159. Karademir S, Astarcioglu H, Akarsu M, Ozkardesler S, Ozzeybek D, Sayiner A, et al. Prophylactic use of low-dose, on-demand, intramuscular hepatitis B immunoglobulin and lamivudine after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38:579-83.
160. Akyildiz M, Karasu Z, Zeytunlu M, Aydin U, Ozacar T, Kilic M. Adefovir dipivoxil therapy in liver transplant recipients for recurrence of hepatitis B virus infection despite lamivudine plus hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:2130-4.
161. Yan ML, Yan LN, Li B, Zeng Y, Wen TF, Wang WT, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5:360-3.
162. Anderson RD, Chinnakotla S, Guo L, Perrillo RP, Klintmalm GB, Davis GL. Intramuscular hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and nucleosides for prevention of recurrent hepatitis B following liver transplantation: comparison with other HBIG regimens. *Clin Transplant.* 2007; 21:510-7.
163. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology.* 2007;132:931-7.
164. Jiao ZY, Jiao Z. Prophylaxis of recurrent hepatitis B in Chinese patients after liver transplantation using lamivudine combined with hepatitis B immune globulin according to the titer of antibody to hepatitis B surface antigen. *Transplant Proc.* 2007;39:1533-6.
165. Woo HY, Choi JY, Jang JW, You CR, Bae SH, Yoon SK, et al. Role of long-term lamivudine treatment of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Med Virol.* 2008;80:1891-9.
166. Powell JJ, Apiratpracha W, Partovi N, Erb SR, Scudamore CH, Steinbrecher UP, et al. Subcutaneous administration of hepatitis B immune globulin in combination with lamivudine following orthotopic liver transplantation: effective prophylaxis against recurrence. *Clin Transplant.* 2006;20:524-5.
167. Dodson SF, de Vera ME, Bonham CA, Geller DA, Rakela J, Fung JJ. Lamivudine after hepatitis B immune globulin is effective in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:434-9.
168. Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, Caccamo L, Iemmolo RM, de Man RA, Bassendine M, O'Grady JG, Portmann BC, Anschuetz G, Barrett CA, Williams R, Atkins M. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;34:888-94.
169. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, Howell T, Moore C, Fontana RJ, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl.* 2007;13:374-81.
170. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, González A, Miras M, et al. Adherence to Lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important

- role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation*. 2007;84:650-4.
- 171.** Lo CM, Liu CL, Lau GK, Chan SC, Ng IO, Fan ST. Liver transplantation for chronic hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutant using add-on adefovir dipivoxil plus lamivudine. *Liver Transpl*. 2005;11:807-13.
- 172.** Nath DS, Kalis A, Nelson S, Payne WD, Lake JR, Humar A. Hepatitis B prophylaxis post-liver transplant without maintenance hepatitis B immunoglobulin therapy. *Clin Transplant*. 2006; 20:206-10.
- 173.** Neff GW, Kemmer N, Kaiser TE, Zacharias VC, Alonzo M, Thomas M, Buell J. Combination therapy in liver transplant recipients with hepatitis B virus without hepatitis B immune globulin. *Dig Dis Sci*. 2007;52:2497-500.
- 174.** Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl*. 2007;13:349-60.
- 175.** Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology*. 2008;48:1460-6.
- 176.** Bárcena R, Fernandez-Braso M, Urman J, López-San Román A, del Campo S, Moreno N, et al. Response to hepatitis B virus vaccine in patients transplanted for HBV-related liver disease under specific gammaglobulin prophylaxis. *Transplant Proc*. 1999;31:2459-60.
- 177.** Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, Costa J, Mas A, Navasa M, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J. Hepatology*. 2000; 31:496-501.
- 178.** Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, et al. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35:176-81.
- 179.** Albeniz E, Barcena R, Oton E, Carrera E, Garcia M, Moreno J, et al. Prophylaxis of recurrent hepatitis B virus by vaccination after liver transplant: preliminary results. *Transplant Proc*. 2003; 35:1848-9.
- 180.** Lo CM, Liu CL, Chan SC, Lau GK, Fan ST. Failure of hepatitis B vaccination in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2005;43:283-7.
- 181.** Rosenau J, Hooman N, Hadem J, Rifai K, Bahr MJ, Philipp G, et al. Failure of hepatitis B vaccination with conventional HBsAg vaccine in patients with continuous HBIG prophylaxis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:367-73.
- 182.** Di Paolo D, Lenci I, Trinito MO, Tisone G, Angelico M. Extended HBV vaccination in liver transplant recipients for HBV-related cirrhosis: report of two successful cases. *Dig Liver Dis*. 2005;37:793-8.

183. Di Paolo D, Lenci I, Trinito MO, Carbone M, Longhi C, Tisone G, et al. Extended double-dosage HBV vaccination after liver transplantation is ineffective, in the absence of lamivudine and prior wash-out of human Hepatitis B immunoglobulins. *Dig Liver Dis.* 2006 ;38:749-54.
184. Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, et al. Double-dose double-phase use of second generation hepatitis B virus vaccine in patients after living donor liver transplantation: Not an effective measure in transplant recipients. *Hepatol Res.* 2009; 39: 7-13.
185. Rosenau J, Hooman N, Rifai K, Solga T, Tillmann HL, Grzegowski E, et al. Hepatitis B virus immunization with an adjuvant containing vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease: failure of humoral and cellular immune response. *Transpl Int.* 2006; 19:828-33.
186. Hepatitis B vaccination after liver transplantation. Sanchez-Fueyo A, Martinez-Bauer E, Rimola A. *Hepatology.* 2002;36:257-8.
187. Pruett T. Vaccination for hepatitis B after transplantation: a realistic goal? *Hepatology.* 2002; 35:235-7.
188. Lo CM, Lau GK, Chan SC, Fan ST, Wong J. Efficacy of a pre-S containing vaccine in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Am J Transplant.* 2007;7:434-9.
189. Karasu Z, Ozacar T, Akarca U, Ersoz G, Erensoy S, Gunsar F, et al. HBV vaccination in liver transplant recipients: not an effective strategy in the prophylaxis of HBV recurrence. *J Viral Hepat.* 2005;12:212-5.
190. Bienzle U, Günther M, Neuhaus R, Neuhaus P. Successful hepatitis B vaccination in patients who underwent transplantation for hepatitis B virus-related cirrhosis: preliminary results. *Liver Transpl.* 2002;8:562-4.
191. Bienzle U, Günther M, Neuhaus R, Vandepapeliere P, Vollmar J, Lun A, et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology.* 2003;38:811-9.
192. Günther M, Neuhaus R, Bauer T, Jilg W, Holtz JA, Bienzle U. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine in liver transplant recipients: antibody decline and booster vaccination with conventional vaccine. *Liver Transpl.* 2006;12:316-9.
193. Stärkel P, Stoffel M, Lerut J, Horsmans Y. Response to an experimental HBV vaccine permits withdrawal of HBV prophylaxis in fulminant and selected chronic HBV-infected liver graft recipients. *Liver Transpl.* 2005;11:1228-34.
194. Rosenau J, Hooman N, Rifai K, Solga T, Tillmann HL, Grzegowski E, et al. Hepatitis B virus immunization with an adjuvant containing vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease: failure of humoral and cellular immune response. *Transpl Int.* 2006;19:828-33.

195. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation*. 1995;59:230-4.
196. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology*. 1997;113:1668-74.
197. Dodson SF, Issa S, Araya V, Gayowski T, Pinna A, Eghtesad B, et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation*. 1997;64:1582-4.
198. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asonuma K, Egawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation*. 1998;65:494-9.
199. Roche B, Samuel D, Gigou M, Feray C, Viroit V, Schmetts L, et al. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol*. 1997;26:517-26.
200. Manzarbeitia C, Reich DJ, Ortiz JA, Rothstein KD, Araya VR, Munoz SJ. Safe use of livers from donors with positive hepatitis B core antibody. *Liver Transpl*. 2002;8:556-61.
201. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayón JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl*. 2001;7:51-8.
202. Barcena R, Moraleta G, Moreno J, Martín MD, de Vicente E, Nuño J, et al. Prevention of de novo HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2070-4.
203. Lee KW, Lee DS, Lee HH, Kim SJ, Joh JW, Seo JM, et al. Prevention of de novo hepatitis B infection from HbcAb-positive donors in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004; 36:2311-2.
204. Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD, Arnaout WS, Chan CK, Khanafshar E, et al. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody--positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy. *Liver Transpl*. 2001;7:513-7.
205. Chen YS, Wang CC, de Villa VH, Wang SH, Cheng YF, Huang TL, et al. Prevention of de novo hepatitis B virus infection in living donor liver transplantation using hepatitis B core antibody positive donors. *Clin Transplant*. 2002;16:405-9.
206. Loss GE Jr, Mason AL, Nair S, Blazek J, Farr G, Guo L, et al. Does lamivudine prophylaxis eradicate persistent HBV DNA from allografts derived from anti-HBc-positive donors? *Liver Transpl*. 2003;9:1258-64.
207. Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, et al. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation*. 2003;75:1179-86.
208. Montalti R, Nardo B, Bertelli R, Beltempo P, Puviani L, Vivarelli M, et al. Donor pool expansion in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:520-2.

- 209.** Muñoz SJ. Use of hepatitis B core antibody-positive donors for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8(10 Suppl 1):S82-7.
- 210.** Castells L, Vargas V, Rodríguez F, Allende H, Buti M, Sánchez-Avila JF, et al. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in de novo hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8:892-900.
- 211.** Terrault NA, Holland CC, Ferrell L, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP, et al. Interferon alfa for recurrent hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1996;2:132-8.
- 212.** Ben-Ari Z, Shmueli D, Shapira Z, Mor E, Tur-Kaspa R. Loss of serum HBsAg after interferon-A therapy in liver transplant patients with recurrent hepatitis-B infection. *Liver Transpl Surg.* 1997; 3:394-7.
- 213.** Gish RG, Lau JY, Brooks L, Fang JW, Steady SL, Imperial JC, et al. Ganciclovir treatment of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients. *Hepatology.* 1996;23:1-7.
- 214.** Roche B, Samuel D, Feray C, Majno P, Gigou M, Reynes M, et al. Retransplantation of the liver for recurrent hepatitis B virus infection: the Paul Brousse experience. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:166-74.
- 215.** Krüger M, Tillmann HL, Trautwein C, Bode U, Oldhafer K, Maschek H, et al. Famciclovir treatment of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a pilot study. *Liver Transpl Surg.* 1996;2:253-62.
- 216.** Berenguer M, Prieto M, Rayón M, Bustamante M, Carrasco D, Moya A, et al. Famciclovir treatment in transplant recipients with HBV-related liver disease: disappointing results. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:526-33.
- 217.** Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;33:424-32.
- 218.** Nery JR, Weppler D, Rodriguez M, Ruiz P, Schiff ER, Tzakis AG. Efficacy of lamivudine in controlling hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Transplantation.* 1998; 65:1615-21.
- 219.** Rayes N, Seehofer D, Hopf U, Neuhaus R, Naumann U, Bechstein WO, et al. Comparison of famciclovir and lamivudine in the long-term treatment of hepatitis B infection after liver transplantation. *Transplantation.* 2001;71:96-101.
- 220.** Ben-Ari Z, Mor E, Shapira Z, Tur-Kaspa R. Long-term experience with lamivudine therapy for hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:113-7.
- 221.** Fontana RJ, Hann HW, Wright T, Everson G, Baker A, Schiff ER, et al. A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients with hepatitis B after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:504-10.
- 222.** McCaughan GW, Spencer J, Koorey D, Bowden S, Bartholomeusz A, Littlejohn M, et al. Lamivudine therapy in patients undergoing liver transplantation for hepatitis B virus

- precore mutant-associated infection: high resistance rates in treatment of recurrence but universal prevention if used as prophylaxis with very low dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:512-9.
- 223.** Mutimer D, Feraz-Neto BH, Harrison R, O'Donnell K, Shaw J, Cane P, et al. Acute liver graft failure due to emergence of lamivudine resistant hepatitis B virus: rapid resolution during treatment with adefovir. *Gut.* 2001;49:860-3.
- 224.** Walsh KM, Woodall T, Lamy P, Wight DG, Bloor S, Alexander GJ. Successful treatment with adefovir dipivoxil in a patient with fibrosing cholestatic hepatitis and lamivudine resistant hepatitis B virus. *Gut.* 2001;49:436-40.
- 225.** Lo CM, Cheung ST, Ng IO, Liu CL, Lai CL, Fan ST. Fibrosing cholestatic hepatitis secondary to precore/core promoter hepatitis B variant with lamivudine resistance: successful retransplantation with combination adefovir dipivoxil and hepatitis B immunoglobulin. *Liver Transpl.* 2004;10:557-63.
- 226.** Bárcena R, Del Campo S, Moraleda G, Casanovas T, Prieto M, Buti M, et al. Study on the efficacy and safety of adefovir dipivoxil treatment in post-liver transplant patients with hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Transplant Proc.* 2005;37:3960-2.
- 227.** Akyildiz M, Karasu Z, Zeytunlu M, Aydin U, Ozacar T, Kilic M . Adefovir dipivoxil therapy in liver transplant recipients for recurrence of hepatitis B virus infection despite lamivudine plus hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:2130-4.
- 228.** Herreros de Tejada A, Moreno JM, Rubio E, Portero F, López J, Revilla J, et al. Adefovir dipivoxil therapy in liver transplant recipients with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Transplant Proc.* 2005;37:1507-8.
- 229.** Limquiao JL, Wong J, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, et al. Lamivudine monoprophylaxis and adefovir salvage for liver transplantation in chronic hepatitis B: a seven-year follow-up study. *J Med Virol.* 2009;81:224-9.
- 230.** Schreiber IR, Schiff ER. Prevention and treatment of recurrent Hepatitis B after liver transplantation: the current role of nucleoside and nucleotide analogues. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006;5:1-8.
- 231.** Neff GW, Nery J, Lau DT, O'Brien CB, Duncan R, Shire NJ, et al. Tenofovir therapy for lamivudine resistance following liver transplantation. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1999-2004.
- 232.** McGory R. Pharmacoeconomic analysis of HBV liver transplant therapies. *Clin Transplant.* 2000;14 Suppl 2:29-38.
- 233.** Loomba R, Rowley AK, Wesley R, Smith KG, Liang TJ, Pucino F, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:696-700.
- 234.** Katz LH, Paul M, Guy DG, Tur-Kaspa R. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2009 [Epub ahead of print].

- 235.** Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int.* 2009;29:1294-305.
- 236.** Freshwater DA, Dudley T, Cane P, Mutimer DJ. Viral persistence after liver transplantation for hepatitis B virus: a cross-sectional study. *Transplantation.* 2008;85:1105-11.
- 237.** Samuel D. Liver transplantation and hepatitis B virus infection: the situation seems to be under control, but the virus is still there. *J Hepatol.* 2001;34:943-5.
- 238.** Samuel D, Roque-Afonso AM. New sensitive tools for hepatitis B virus (HBV) detection in liver transplantation: what will be their impact on the prophylaxis of HBV infection? *Liver Transpl.* 2007;13:1084-7.
- 239.** Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, González A, Miras M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003;38:811-7.
- 240.** Moucari R, Francoz C, Lada O, Abdel Razek W, Marcellin P, Valla D, et al. Emergency transplantation for acute reactivation of chronic hepatitis B with high viral load: role of antiviral therapy. *Liver Int.* 2009;29:775-6.
- 241.** Yu L, Koepsell T, Manhart L, Ioannou G. Survival after orthotopic liver transplantation: the impact of antibody against hepatitis B core antigen in the donor. *Liver Transpl.* 2009;15:1343-50.
- 242.** Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation.* 2002;73:1598-602.
- 243.** Prieto M. Antibody to hepatitis B core antigen-positive grafts: not perfect but no longer marginal. *Liver Transpl.* 2009;15:1164-8.
- 244.** Roque-Afonso AM, Feray C, Samuel D, Simoneau D, Roche B, Emile JF, et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBC positive donors. *Gut.* 2002;50:95-9.
- 245.** Perrillo R. Hepatitis B virus prevention strategies for antibody to hepatitis B core antigen-positive liver donation: a survey of North American, European, and Asian-Pacific transplant programs. *Liver Transpl.* 2009;15:223-32.
- 246.** Jain A, Orloff M, Abt P, Kashyap R, Mohanka R, Lansing K, et al. Use of hepatitis B core antibody-positive liver allograft in hepatitis C virus-positive and -negative recipients with use of short course of hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine. *Transplant Proc.* 2005;37:3187-9.
- 247.** Yen RD, Bonatti H, Mendez J, Aranda-Michel J, Satyanarayana R, Dickson RC. Case report of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection post liver transplantation from a hepatitis B core antibody donor. *Am J Transplant.* 2006;6:1077-83.

- 248.** Dodson SF, Bonham CA, Geller DA, Cacciarelli TV, Rakela J, Fung JJ. Prevention of de novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors. *Transplantation*. 1999;68:1058-61.
- 249.** Fábrega E, García-Suarez C, Guerra A, Orive A, Casafont F, Crespo J, Pons-Romero F. Liver transplantation with allografts from hepatitis B core antibody-positive donors: a new approach. *Liver Transpl*. 2003;9:916-20.
- 250.** Fontana RJ, Hann HW, Wright T, Everson G, Baker A, Schiff ER, et al. A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients with hepatitis B after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7:504-10.
- 251.** Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49:1503-14.

Anexo

Comunicaciones científicas derivadas del presente trabajo de tesis doctoral:

Presentación de panel en Congresos nacionales:

- Retirada de la gammaglobulina hiperinmune contra el virus de la hepatitis B (VHB) (GHI-VHB) después de dos años de administración en pacientes trasplantados de hígado por cirrosis (CI)-VHB: Nuestra experiencia con 19 casos. Durán del Campo P, Noblejas Mozo A, Baños Pérez I, Jiménez Garrido M, Sánchez Turrión V, Cuervas-Mons V. XXXIII Congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, 20 a 22 de febrero de 2008.

Comunicación oral en Congresos nacionales:

- Retirada de la gammaglobulina hiperinmune contra el VHB después de dos años de administración en pacientes trasplantados de hígado por cirrosis: Nuestra experiencia con 19 casos. Durán del Campo P, Noblejas Mozo A, Baños Pérez I, Jiménez Garrido M, Sánchez Turrión V, Cuervas-Mons V. II Congreso de la Sociedad Madrileña de Trasplantes. Madrid, 12 y 13 de noviembre de 2008.

Comunicación oral en Congresos internacionales:

- Withdrawal of hepatitis B virus immune globulin is safe after two years of administration in patients with liver transplantation for DNA (-) HBV-cirrhosis: Our experience with 19 cases. Durán del Campo P, Noblejas Mozo A, Baños Pérez I, Jiménez Garrido M, Sánchez Turrión V, Cuervas-Mons V. 14th Annual international congress of the International liver transplantation society. París, 9-12 julio 2008.